

THÈSE
DE
DOCTORAT D'ÉTAT ÈS SCIENCES NATURELLES

PRÉSENTÉE

A L'UNIVERSITÉ DE PARIS VI

PAR

Anne VIGNAL

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES

SUJET DE LA THÈSE

MÉTABOLISME DE L'IODE CHEZ LA SOURIS PORTEUSE DE GOITRE EXPÉRIMENTAL

Soutenue le 1er Juillet 1971 devant la Commission d'Examen

M. JOST	Président
M. MOREL	} Examineurs
M. GÉLOSO	
M. TUBIANA	Invité



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550408_0005

THÈSE
DE
DOCTORAT D'ÉTAT ÈS SCIENCES NATURELLES

PRÉSENTÉE

A L'UNIVERSITÉ DE PARIS VI

PAR

Anne VIGNAL

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES

SUJET DE LA THÈSE

MÉTABOLISME DE L'IODE CHEZ LA SOURIS PORTEUSE DE GOITRE EXPÉRIMENTAL

Soutenue le 1er Juillet 1971 devant la Commission d'Examen

M. JOST	Président
M. MOREL	} Examineurs
M. GÉLOSO	
M. TUBIANA	Invité



MÉTABOLISME DE L'IODE

CHEZ LA SOURIS

PORTEUSE DE GOITRE EXPÉRIMENTAL

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I — Techniques et méthodes	9
I — Matériel expérimental	9
II — Régimes alimentaires	9
III — Administration de l'anti-thyroïdien	10
1. Dans le cas d'un traitement chronique au PTU	10
2. Dans le cas d'un traitement de courte durée au PTU	11
IV — Prélèvement et traitement des échantillons	11
1. Prélèvement du sang et de la thyroïde	11
2. Traitement de la thyroïde	11
V — Mesures externes de la radioactivité thyroïdienne	12
VI — Analyses chimiques	13
1. Etude des protéines sériques et thyroïdiennes au moyen de l'électrophorèse sur acétate de cellulose	13
2. Modification de la technique électrophorétique permettant, dans l'extrait thyroïdien, une bonne séparation de l'albumine endogène et d'une albumine exogène, l'albumine de Lapin	14
3. Détermination quantitative des précurseurs et des hormones thyroïdiens par l'analyse chromatographique en une dimension	14
4. Utilisation de la chromatographie à deux dimensions pour la détermination qualitative de l'identité thyroninique des taches à Rf semblables à ceux de la T ₃ et de la T ₄	15
VII — Calculs statistiques	16
CHAPITRE II — Etude du métabolisme de l'iode avant la production de goitre, dans les deux lignées de souris choisies	16
I — Etude de la thyroïde de souris soumise au régime pauvre en iode, au moyen des mesures externes de radioactivité thyroïdienne	18
II — Analyse chromatographique de l'extrait thyroïdien	19
III — Electrophorèse	22
1. Etude des protéines sériques	22
2. Etude des protéines thyroïdiennes	23
CHAPITRE III — Vérification de l'effet du PTU chez l'animal nourri avec une alimentation banale	25

CHAPITRE IV — Etude physiologique de la fonction thyroïdienne, modifiée par un traitement au PTU, chez l'animal nourri au régime pauvre en iode	29
I — Traitement de courte durée au PTU	29
1. PTU pendant 24 heures	29
2. PTU pendant trois jours	30
3. PTU pendant sept jours	30
II — Traitement chronique au PTU	30
1. Etude pondérale de la thyroïde en fonction de la durée du traitement au PTU	30
2. Etude de la captation d'iode radioactif au niveau du cou	31
3. Rétention d'iode dans l'estomac	34
4. Hémi-thyroïdectomie	34
5. Etude de la radioactivité plasmatique	35
6. Etude de la radioactivité des tissus, au niveau du cou	35
CHAPITRE V — Etude chimique du métabolisme iodé, chez l'animal soumis à l'antithyroïdien, et nourri au régime pauvre en iode	39
Traitement au PTU	39
Analyses chromatographiques	39
Traitement chronique au PTU	
1. Protocole expérimental	40
2. Electrophorèse du sérum	41
3. Electrophorèse des extraits thyroïdiens bruts (non hydrolysés) (tableau IX) et quantité d'iode organifiée	44
4. Rapport T/S	47
5. Chromatographie des extraits thyroïdiens hydrolysés (tableau X)	47
6. Ralentissement de l'oxydation de l'iodure de potassium par le PTU	49
7. Ioduration au niveau stomacal	50
8. Discussion	52
CHAPITRE VI — Etude du métabolisme thyroïdien chez la Souris soumise à une alimentation carencée en iode et traitée au PTU	59
I — Protocole expérimental	59
II — Etude pondérale de la thyroïde	59
III — Captation d'iode radioactif au niveau de la glande thyroïde	61
1. Animaux non soumis au PTU	61
2. Animaux témoins sous traitement aigu au PTU	63
3. Animaux sous traitement chronique au PTU	63
IV — Problème de la rétention d'iode minéral par les tissus	69
V — Etude de la radioactivité plasmatique	71
VI — Analyses chimiques	73
1. Electrophorèse des extraits thyroïdiens bruts (non hydrolysés)	73
2. Chromatographie des extraits thyroïdiens bruts (non hydrolysés)	76
3. Rapport T/S	77

4. Chromatographie des extraits thyroïdiens hydrolysés	78
5. Electrophorèse du sérum	88
VII — Discussion	93
1. Organification et captation de l'iode	93
2. Synthèse d'hormones en pourcentage de la radioactivité injectée et en nombre d'unités arbitraires (nombre de μg d'iode ingérés le jour de l'injection du traceur)	97
Synthèse d'hormones chez l'animal témoin non soumis au PTU	97
a) Régime pauvre en iode	97
b) Régime carencé en iode	98
c) Comparaison de la vitesse de synthèse hormonale, dans les régimes pauvre et carencé en iode	99
Synthèse d'hormones chez l'animal soumis à un traitement chronique au PTU	101
3. Modification des vitesses relatives de synthèse des thyronines, provoquée à la fois par la carence iodée et le traitement chronique au PTU.	103
Modification provoquée par la carence iodée	103
Modification provoquée par la chronicité du traitement au PTU associée à la carence iodée	104
4. Etude des méthanosolubles plasmatiques	105
5. Rétention d'iode minéral au niveau des tissus	106
6. Etude de la concentration de radioiode par la thyroïde, sous traitement aigu au PTU	106
7. Etude du rapport T/S	108
CHAPITRE VII — Composés iodurés non reliés à l'hormonogénèse	109
I — Ioduration, par la thyroïde de Souris traitée au PTU, d'albumine exogène injectée in vivo	109
1. Choix de l'albumine étrangère à injecter à la Souris	110
2. Ioduration d'albumine de Lapin par la thyroïde de Souris	111
a) Injections de faibles doses de traceur radioactif	111
b) Injections de fortes doses d'isotopes et double marquage	113
3. Discussion	114
II — Etude des préalbumines ; relation de ces composés et de l'iodalbumine dans la glande thyroïde	115
Discussion	118
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	119
PLANCHES I à XV	121 à 135
BIBLIOGRAPHIE	137 à 148
TABLE DES FIGURES	149

INTRODUCTION

La Souris a été relativement peu utilisée pour l'étude de la thyroïde, alors que le Rat est employé très couramment pour cette expérimentation.

Pourtant, c'est sur la Souris qu'ont été faites plusieurs expériences utilisant le propyl-thio-uracile (PTU) dans le but de bloquer le métabolisme intra-thyroïdien de l'iode ; c'est pourquoi nous avons choisi cette espèce pour une étude de ce type, afin que nos expériences soient facilement comparables avec les études antérieures.

La Souris présente toutefois quelques inconvénients, car c'est un animal dont la thyroïde présente des variations importantes d'une souche à l'autre (70). Ce phénomène avait déjà été noté par Silverstein et coll. (115) qui, travaillant sur six lignées pures de souris, ont mis en évidence une grande variabilité de la fonction thyroïdienne selon la souche utilisée, soit sur le poids des glandes thyroïdes, soit sur les valeurs du PBI plasmatique, soit même sur la capacité de la thyroïde à concentrer l'iodure sanguin (rapport T/S) et par Amin et coll. (3) qui ont montré des différences dans le taux de sécrétion thyroïdienne. Ces variations entre espèces pourraient représenter un polymorphisme génétique (23). Nous l'avons constaté nous-même, comme nous le montrerons dans les chapitres ultérieurs de cette thèse ; ce phénomène nous a été confirmé par Wollman qui a observé, ces dernières années, les mêmes variations intrinsèques que celles décrites plus haut. Cela nous a obligée à expérimenter parallèlement sur plusieurs souches de souris.

Avant d'énumérer les travaux, antérieurs aux nôtres, traitant de l'effet du PTU sur le métabolisme de l'iode, nous donnerons quelques indications sommaires sur le métabolisme iodé de la thyroïde normale. ↵

Métabolisme intra-thyroïdien de l'iode, à l'état normal

Il est admis que la biogénèse des hormones thyroïdiennes se fait en trois étapes : tout d'abord, la glande thyroïde concentre l'iode inorganique à partir du liquide extracellulaire, fournissant ainsi un substrat concentré aux réactions intervenant ensuite à l'intérieur de la glande. Puis l'iode minéral est oxydé, probablement en iode métalloïdique qui iodure alors les résidus tyrosyls de la thyroglobuline pour former la 3-monoiodo-L-tyrosine (MIT) et la 3-5-diiodo-L-tyrosine (DIT), précurseurs organiques iodés des hormones (24 - 33 - 100 - 128). Les iodo-tyrosines ainsi formées subissent enfin un couplage (126) qui conduit à la formation des iodothyronines, principalement la L-thyroxine ou T_4 , seul produit actif connu jusqu'en 1952 et qui renferme au moins les trois quarts de l'iode hormonal et la 3-5-3'-triiodo-L-thyronine ou T_3 (34 et 101), en quantité moindre mais de trois à dix fois plus active que la thyroxine (35 et 131), ne provenant pas de la désiodation de T_4 (64) ; la 3-3'-diiodo-L-thyronine ou T_2 , à activité biologique inférieure à celle de T_4 (104) a été également identifiée (106), de même que la 3-3'-5'-triiodo-L-thyronine ou T'_3 (105), presque inefficace comme antigotrogène (104) mais douée d'une activité freinatrice assez intense sur la sécrétion hypophysaire de l'hormone thyroïdienne TSH.

Les relations entre les étapes métaboliques de l'iode et l'activité de systèmes enzymatiques spécifiques ne sont pas encore entièrement élucidées. L'oxydation des iodures a été, depuis les observations initiales de Dempsey (18), attribuée à une oxydase longtemps mal définie (73 - 54 - 153 - 56 - 93). Des travaux plus récents (1) ont permis d'identifier celle-ci à une peroxydase spécifique qu'il a été possible d'extraire et de purifier (2 et 39c). Cet enzyme constitue un élément du système enzymatique - peroxydase iodinase - réalisant l'organification de l'iode avec formation de MIT et DIT dans la thyroglobuline (57). L'activité oxydasique de la thyroïde augmente sous l'effet de la stimulation thyroïdienne hypophysaire (80 et 93) et diminue après traitement aux extraits thyroïdiens (90).

Le processus de biosynthèse des hormones, par condensation des restes d'iodotyrosines, a lieu au sein de la thyroglobuline (39a et b). La synthèse de thyroxine *in vitro*, sans enzyme, obtenue par condensation oxydative de deux molécules de DIT libre (73) - ce qui confirme l'hypothèse d'Harington (46) - se fait avec un rendement beaucoup plus élevé à partir d'une molécule de DIT et d'une molécule de son dérivé pyruvique (113). Ce mécanisme de réaction de couplage repose sur la formation de radicaux libres, processus envisagé par Johnson et Tewkesbury (54) et par Harington (47).

Des iodotyrosines libres, ou leurs dérivés d'oxydation dont la présence a été mise en évidence dans la thyroïde de Rat (44), se condensant aux restes endopeptiques d'iodotyrosines de la thyroglobuline, participeraient à la biosynthèse de T_3 et de T_4 (62 et 130). Il est possible que cette réaction, observée *in vitro* (79), soit catalysée enzymatiquement *in vivo* ; mais l'existence d'enzymes de condensation, permettant la formation d'iodothyronines par couplage des précurseurs à l'intérieur de la matrice de la protéine, est encore hypothétique (13). Le seul point établi semble la démonstration dans la glande thyroïde d'activités enzymatiques - D-transaminase et tautomérase - catalysant les deux premières étapes de la synthèse de T_4 et permettant la formation du dérivé pyruvique ; mais la peroxydase permettant d'obtenir la synthèse de thyroxine est seulement postulée (10). La possibilité existe également que le changement de conformation de la thyroglobuline, dû à l'ioduration, puisse affecter favorablement la réaction de couplage pour former T_4 , particulièrement si T_4 est formée directement à l'intérieur de la protéine (129). La condensation intramoléculaire des restes de précurseurs et d'un dérivé d'une iodotyrosine libre est l'hypothèse la plus plausible pour expliquer la formation des iodothyronines (53).

La synthèse des iodothyronines étant effectuée au sein de la thyroglobuline, la sécrétion hormonale implique la protéolyse de cette protéine. Ce processus libère l'ensemble des acides aminés iodés de celle-ci, mais seules pratiquement les iodothyronines T_3 et T_4 passent dans la circulation. Cette activité protéolytique est renforcée par la thyroïdostimuline hypophysaire (89 et 99). Cette sélectivité de la sécrétion hormonale repose sur l'existence, dans la glande thyroïde, d'un enzyme désiodant uniquement les iodotyrosines MIT et DIT (102 - 103 - 132). Cet enzyme, localisé dans les microsomes, n'agit que sur la 3-5-diiodo-L-tyrosine et son homologue 3-monoiodé (72).

Au niveau thyroïdien, la déshalogénéation sélective de MIT et de DIT conduit à une économie considérable de l'halogène qui demeure ainsi dans la glande, y subissant un recyclage et constituant alors le deuxième pool des iodures dont l'existence, envisagée en 1958 (76), fut confirmée par la suite (42 et 78).

Constituants de la thyroïde : iodoprotéines thyroïdiennes

Le corps thyroïde renferme un ensemble d'iodoprotéines que l'on peut séparer en deux groupes, les iodoprotéines solubles, principal constituant de la colloïde, renfermant plus de 90 % de l'iode total de la glande, associées à une quantité minime d'acides aminés iodés libres et d'iodopeptides (45) et les iodoprotéines insolubles, dites particulières, en raison de leur association à des particules sub-cellulaires et comprenant de 5 à 10 % du radioiode incorporé in vivo, 48 heures après l'injection de l'isotope (95). Au cours de divers états pathologiques tels que les cancers (95 - 37 - 38 - 86 - 40) et les goitres thyroïdiens (98), elles peuvent renfermer jusqu'à 50 % de l'iode total intrathyroïdien.

A l'état normal, environ 90 % des iodoprotéines solubles sont constituées par la thyroglobuline, dont le caractère le plus spécifique, en ultra-centrifugation, est la constante de sédimentation égale à 19 S (96) et dont la masse moléculaire est de 650.000 (86). En dehors du principal constituant 19 S (95 % environ), on trouve dans la thyroïde un composé dont le coefficient de sédimentation, plus élevé, est égal à 27 S (111) ; il contient un peu plus d'iode que la thyroglobuline 19 S (97) et peut être considéré comme un polymère de cette dernière, résultant probablement de l'agrégat de la protéine 19 S avec ses sous-unités (151).

Nous ne nous étendrons pas davantage sur ce type de travaux et indiquerons simplement, en résumé, que les protéines 27 S et 19 S sont constituées par l'association de sous-unités de même taille, ce qui autorise les définitions de thyroglobuline monomère (6 S), thyroglobuline dimère (12 S) et thyroglobuline tétramère (19 S) (20 et 21). Les thyroglobulines 19 S et 27 S, qui sont probablement les seules formes de thyroglobuline mure, renferment la quasi-totalité de l'iode des extraits thyroïdiens provenant de glandes normales.

Toutefois, plusieurs auteurs (124 - 122 - 31 - 87) ont montré l'existence, dans ces extraits, de quantités minimales d'un autre type de protéine soluble iodurée constituée par une albumine iodée, présentant les mêmes caractères immunologiques que la sérum-albumine (26 - 30). Cette fraction iodoprotéique est appelée thyralbumine (114).

Constituants anormaux de la thyroïde

La thyralbumine (114), iodoprotéine que l'on trouve en quantité minime dans la glande thyroïde normale, est abondamment produite dans les maladies thyroïdiennes associées à quelque degré d'hyperplasie et peut se rencontrer en quantité importante dans divers états pathologiques comme les cancers thyroïdiens de l'Homme (95) et de l'animal (94) et certains goitres, soit spontanés - chez l'Homme (124 - 154 - 36 - 107 - 38 - 86 - 120 - 123 - 71 - 125 - 65 - 144) - soit expérimentaux - provoqués par des régimes iodopri- ves (25 - 150) - ; corrélativement, on constate un abaissement de la teneur en thyroglobuline, cette dernière pouvant même parfois disparaître (19 - 9 - 98 - 65 - 61 - 144). La protéine iodurée prédominante de la thyroïde est alors la "thyralbumine".

Cette substance est-elle une albumine spécifique produite par le tissu thyroïdien (55 - 8 - 85), ou simplement de l'albumine sérique ayant pénétré dans la glande thyroïde ? A l'appui de cette dernière hypothèse se trouvent les travaux de Folis (26), qui a utilisé les techniques immuno-chimiques et ceux de Van Middlesworth et Triantaphyllidis (150) qui, injectant une albumine exogène au Hamster à thyroïde rendue hyperplasique par un régime iodoprive la retrouvent, iodurée, dans l'extrait thyroïdien. Ce composé albuminique iodé, sous hydrolyse enzymatique, libère de la MIT, principal acide aminé ioduré (37 - 38).

Une autre série de composés a aussi été mise en évidence dans des cas pathologiques : ce sont des substances anormales non thyroglobuliniques, trouvées dans le tissu thyroïdien goitreux (63), qui sont caractérisées par leur mobilité électrophoretique comme iodopréalbumines et qui résistent à une hydrolyse enzymatique complète (121). Ces composés restent longtemps au niveau thyroïdien et la décharge de l'iode très lente (19 - 148) prouve l'existence de deux pools métaboliques de l'iode thyroïdien qualitativement différents (150).

Evaluation quantitative du métabolisme thyroïdien

Plusieurs variables affectent le métabolisme thyroïdien qui dépend à la fois de la concentration en halogène de la glande : résultant de l'apport d'iode alimentaire ; de l'importance de la fraction d'iode participant aux étapes successives de la synthèse hormonale et de la prépondérance des réactions chimiques qui interviennent au niveau du parenchyme thyroïdien.

L'importance de l'apport alimentaire d'iode a été mise en évidence (118 - 59 - 60) en ce qui concerne la vitesse d'entrée du traceur radioactif dans la glande thyroïde alors que la vitesse de sortie n'est que faiblement affectée par des variations de teneur en iode du régime alimentaire, ni même par des variations de concentration intra-thyroïdienne de l'iode, à l'intérieur de certaines limites (137).

Le travail pionnier en ce qui concerne l'hétérogénéité fonctionnelle de la thyroïde, a été fait chez l'Homme par Stanbury et coll. (119).

Pour apprécier le fonctionnement des vésicules individuelles de la thyroïde et le métabolisme de l'iode à leur niveau, Nadler et coll. (74 - 75) s'appuient sur l'hétérogénéité de la glande thyroïde, mais seulement sur l'hétérogénéité tissulaire. Ils constatent alors des variations de vitesse du métabolisme iode dans des vésicules de taille différente et, par histodynamique, extrapolent de l'hétérogénéité morphologique à l'hétérogénéité fonctionnelle. Ils supposent un taux de fonctionnement inversement proportionnel au diamètre des vésicules thyroïdiennes : une concentration d'iode plus élevée dans les grosses que dans les petites vésicules et un turn-over du radioiode plus rapide dans les follicules les plus petits.

Or, à l'hétérogénéité morphologique s'ajoute une inégalité fonctionnelle des cellules des différentes vésicules (136). La thyroïde est différenciée non seulement du point de

vue histologique, mais aussi du point de vue fonctionnel. La glande comporte des vésicules aux cellules inégalement actives, leur niveau d'activité dépendant de leur localisation au centre ou à la périphérie du lobe thyroïdien : les vésicules du centre sont les plus actives et renouvellent rapidement leur contenu en iode, ce qui se traduit par un métabolisme rapide du traceur récemment introduit, tandis que les vésicules de la périphérie, plus inertes, métabolisent peu le traceur pendant que leur concentration en iode stable est semblable à celle des vésicules actives. La proportionnalité inverse du fonctionnement et de la taille des vésicules existe à l'intérieur de chacun de ces deux compartiments.

L'hétérogénéité quantitative thyroïdienne a été démontrée indirectement par la radioactivité spécifique plus grande de l'iode sécrété comparé à celui retenu par la glande et la preuve a été apportée que seul le tiers de l'iode contenu dans la thyroïde participe aux phénomènes métaboliques les plus rapides (134), les deux autres tiers - produits d'une lente accumulation - étant sécrétés lentement et sans infléchir la vitesse de sécrétion du traceur (135 - 136 - 58).

L'hétérogénéité fonctionnelle de la glande thyroïde prouve donc que le traceur est métabolisé préférentiellement par les fractions les plus actives du parenchyme glandulaire, données confirmées par la suite par plusieurs auteurs (112 - 110 - 58).

On a cherché à rattacher à l'hétérogénéité fonctionnelle de fixation une hétérogénéité chimique de la glande chez l'Homme (152 - 11), mise en évidence dans le tissu thyroïdien stimulé du Rat (138). Ce phénomène met en valeur les variations de réactivité des précurseurs (15), en relation avec le degré de stimulation du tissu thyroïdien, déterminant la vitesse de formation et de sécrétion des hormones, c'est-à-dire le pourcentage d'hormones formées (138).

Métabolisme de l'iode dans la thyroïde soumise aux anti-thyroïdiens, en particulier le propyl-thio-uracile (PTU).

L'incorporation de l'iode dans les protéines peut-être inhibée au moyen de substances anti-thyroïdiennes qui agissent soit en empêchant l'oxydation de l'iodure en iode-thiourée et ses homologues (92) -, soit en se combinant avec l'iode après l'oxydation - sulfonamides (93 - 82) - soit en se concentrant dans la glande, en compétition avec l'iode minéral - ions thiocyanate SCN^- , nitrate NO_3^- et perchlorate ClO_4^- (27 - 163 - 164 - 165) .

Il a été établi que les agents anti-thyroïdiens du groupe thiourée, dont l'effet est bénéfique chez l'Homme atteint d'hyperthyroïdie (5), exercent une action goitrogène chez le Rat (67 - 4 - 5) : l'iode continue à être concentré dans la thyroïde de l'animal lorsqu'on injecte de l'iodure de potassium (5), mais n'y est pas organifié ; le goitre disparaît par injection de thyroxine (17).

Astwood et Bissell (6), chez le Rat soumis à l'influence continue du thiouracile montrent, outre l'hypertrophie de la thyroïde, une baisse de la teneur en iode de la glande ; ils montrent également que la réponse de la thyroïde au PTU nécessite l'intégrité de l'hypophyse, et que les rats hypophysectomisés ne peuvent accumuler l'iode minéral, ce qui fut confirmé par Greer (32) VanderLaan et Greer (147) et Randall et Albert (88) .

De plus, Franklin et coll. (27 - 28) démontrent que les anti-thyroïdiens inhibent la synthèse d'hormone thyroïdienne.

Outre l'hypertrophie de la glande thyroïde et la modification très particulière de sa structure (67 - 4 - 5 - 156), le traitement chronique au thiouracile permet l'obtention de cancers thyroïdiens (158).

VanderLaan et Bissell (145) et Mac Ginty et Sharp (66) en 1946, puis VanderLaan et VanderLaan (146) et Taurog et coll. (127) en 1947, au moyen d'un traitement de courte durée au PTU (une seule injection), empêchent la formation d'iode organique, ce qui leur permet d'étudier la concentration de l'iode inorganique au niveau thyroïdien, par évaluation de l'iode minéral dans la glande. Ils montrent que la thyroïde de Rat peut alors concentrer de grandes quantités d'halogène, que le rapport $\frac{\text{iode minéral thyroïdien}}{\text{iode minéral sérique}} \text{ T/S}$ peut s'élever à 250, et que cette concentration élevée est inhibée par le thiocyanate qui cause la décharge de l'iode inorganique accumulé dans la glande, ce qui démontre les deux types d'action des anti-thyroïdiens agissant à des étapes différentes du métabolisme de l'iode. Ces travaux furent confirmés chez la Souris par Wollman et Scow (156) qui, après une simple injection de PTU, trouvent un rapport T/S égal à 250 chez la souris normale et qui tombe à 70 chez la souris hypophysectomisée.

En résumé, les travaux effectués au moyen du PTU ont recherché soit l'hypertrophie de la glande thyroïde et ses modifications de structure au moyen d'un traitement chronique, soit les modifications fonctionnelles par un traitement de courte durée ; il a été montré que le PTU laisse entrer l'iode dans la thyroïde mais que ce dernier n'est plus métabolisé, car il y a blocage complet de l'organification.

L'inhibition de la synthèse d'hormone thyroïdienne dans la thyroïde résulte en une diminution et finalement une disparition de l'hormone circulante, d'où hypersécrétion de thyrostimuline hypophysaire, ce qui produit en retour les changements hyperplasiques de la thyroïde.

Le problème de savoir comment l'iode est métabolisé, dans une thyroïde sous PTU, n'a pas été résolu ; or, chez l'Homme basedowien soumis au PTU, la thyroïde continue à fixer l'iode (7b - 51).

Aussi certains auteurs (116 - 91 - 50) ont-ils utilisé, chez le Rat, d'une part de très faibles doses, puis des doses croissantes de PTU, de façon à étudier le métabolisme intra-thyroïdien, avec des doses d'antithyroïdiens qui ne suffisent pas à bloquer complètement l'organification de l'iode.

Il a été démontré que la transformation de MIT en DIT est plus sensible au PTU que l'incorporation de l'iode minéral à la tyrosine (116). Le PTU affecte d'une part l'oxydation initiale de l'iode avec, comme résultante, la monoioduration de la tyrosine, mais inhibe également la diioduration des radicaux tyrosyls et leur couplage pour former les iodothyronines douées d'activité hormonale (91). Les quantités relatives de DIT et de $T_3 + T_4$ diminuent avec l'augmentation des doses de PTU. Ni DIT, ni $T_3 + T_4$ ne sont trouvées avec des doses supérieures à 0,1 mg de PTU par jour pour un rat adulte jeune (50).

Les fixations d'iode radioactif sont toujours très faibles ; ainsi (50), chez le rat recevant des doses de 1 à 5 mg de PTU par jour, seul 1 % de la dose injectée est fixé, constitué presque exclusivement (80/100) par de la MIT ; avec des doses de 30 à 90 mg de PTU par jour, la fixation est réduite à 0,1 % du radioiode injecté et l'organification correspond à 10-30/100 du total intrathyroïdien.

On peut donc considérer que l'organification est négligeable pour une dose de 1 mg de PTU par jour pour le Rat et tout à fait nulle - 0,01 % à 0,03 % de la dose injectée - pour des doses journalières de PTU¹ variant de 30 à 90 mg.

Cependant, une observation fortuite (133) a montré que dans certaines conditions expérimentales, la thyroïde de rats traités depuis plusieurs mois avec de fortes doses de PTU fixe 30 à 50 % de l'iode radioactif injecté, bien que ces animaux paraissent hypothyroïdiens. Ce fait, qui semble en contradiction avec les précédentes expériences, nous a incitée à nous pencher sur ce problème pour étudier le métabolisme intrathyroïdien de l'iode chez la Souris soumise à de fortes doses de PTU pendant de longues périodes.

Dans les chapitres IV à VI de cette thèse, nous montrons que sous traitement chronique au PTU, la thyroïde se remet à organiser l'iode et que la fixation et l'organification de l'iode ne recommencent qu'après un certain temps de traitement à l'anti-thyroïdien.

La mise en évidence dans divers types de goîtres - humains ou expérimentaux - de substances marquées à l'iode radioactif mais non reliées à l'hormonogénèse, ne correspondant ni aux hormones thyroïdiennes, ni à leurs précurseurs, nous a incitée à les rechercher dans la thyroïde de Souris rendue hyperplasique par le PTU. La présence, dans l'extrait thyroïdien, de traces de préalbumines et d'une iodoprotéine soluble analogue à la thyralbumine fut décelée, comme nous le montrons dans le chapitre VII et son origine plasmatique mise en évidence, au moyen d'injection d'albumine exogène.

CHAPITRE I

TECHNIQUES ET METHODES

I – MATERIEL EXPERIMENTAL

Dans les expériences décrites dans cette thèse, nous avons utilisé deux souches de souris : d'une part une souche de souris noires, la lignée C 57 bl/Carshalton, d'autre part une lignée de souris albinos sélectionnée à l'Institut du Radium, la XVII nc. Quelques études ont aussi été effectuées avec une sous-lignée de la souche albinos, la XVII nc/ZE, que nous devons à la courtoisie du Docteur Zajdela et qui a présenté, entre les mains de ce dernier, des tumeurs thyroïdiennes spontanées.

Nous avons nous-même, dans notre animalerie, assuré la reproduction de ces animaux.

II – REGIMES ALIMENTAIRES

Trois différentes alimentations de base ont été utilisées :

— **un régime riche en iode**, l'aliment cuit pour souris (UAR), à teneur en iode relativement élevée, de l'ordre de 60 μg pour 100 grammes de nourriture. Cette concentration en halogène de l'aliment cuit pour souris, qui représente la teneur en iode la plus élevée des différents régimes alimentaires que nous avons utilisés dans nos expériences, est considérée par les auteurs en général comme tout à fait banale. C'est pour la commodité de notre nomenclature que nous l'avons appelé "régime riche en iode".

Composition de l'aliment cuit pour souris :

Céréales et Produits Hydrocarbonés	62,2
Issues et légumineuses	7,5
Tourteaux Expeillers	8
Farine d'origine animale	14,3
Activateurs de croissance	4 °
Composé Minéral Vitaminisé (A - D - groupe B)	4

L'iode est apporté sous forme assimilable par des algues marines. L'apport synthétique de vitamine a été largement surdosé pour pallier les destructions dues à la cuisson.

Les animaux boivent de l'eau du robinet - teneur en iode : 1,5 μg pour 100 milli litres.

— **un régime pauvre en iode**, fabriqué par nos soins, administré aux animaux à partir d'un âge variant de 6 à 8 semaines : il se compose d'orge supplémenté de caséine (143). L'orge seul constitue un régime pauvre en iode, mais il est mal équilibré sur le plan nutritionnel et l'adjonction de protéines animales permet de maintenir les animaux longtemps à ce régime.

Composition du régime pauvre :

De la caséine Merck - teneur en iode : $13 \mu\text{g}$ pour 100 grammes - à 1 % est ajoutée à l'orge et de l'eau distillée est utilisée pour la fabrication de la nourriture qui est ensuite deshydratée et stérilisée dans une étuve à 180°C pendant deux heures.

La confection de ce régime a été effectuée dans un laboratoire où l'iode n'est pas prohibé, aussi l'alimentation obtenue a-t-elle une teneur en iode de l'ordre de $15 \mu\text{g}$ pour 100 grammes de nourriture.

Les animaux boivent de l'eau du robinet - teneur en iode : $1,5 \mu\text{g}$ pour 100 millilitres - à laquelle est ajoutée une solution de vitamines hydrosolubles.

— **un régime carencé en iode**, fabriqué par la maison UAR sous licence Anvar et Triantaphyllidis, constitué de maïs supplémenté de sels (1 % de NaCl et 2 % de CaCO_3), de 3 % de caséine et de vitamines ; cette alimentation contient $2,91 \pm 0,39 \mu\text{g}$ d'iode pour 100 grammes de nourriture. C'est également à partir d'un âge compris entre 6 et 8 semaines environ que les animaux sont nourris avec ce régime.

Les souris boivent de l'eau distillée.

III – ADMINISTRATION DE L'ANTI-THYROÏDIEN

1. Dans le cas d'un traitement chronique au PTU

Le traitement au goitrogène n'a été poursuivi de façon chronique - pendant 5 à 12 mois - que chez les animaux nourris avec les alimentations pauvre et carencée en iode depuis plusieurs semaines.

— Au régime pauvre en iode est incorporé le PTU à la concentration de 0,25 %, utilisée par Wollman et coll. (157).

La quantité de PTU ingérée quotidiennement par la souris est de l'ordre de 6,75 mg, la nourriture absorbée chaque jour représentant 2,7 grammes.

— Pour les animaux soumis au régime carencé en iode, le PTU est dissous dans la boisson à la concentration de 2 grammes par litre d'eau distillée. (Les 2 grammes sont dissous tout d'abord dans 6 ml de NaOH 2N, puis on complète à 1 litre avec l'eau distillée). La souris boit en moyenne $3,4 \pm 0,1$ ml par jour, ce qui correspond à une quantité journalière de PTU absorbé d'environ 6,8 mg, dose analogue à ce qui est ingéré lorsque le PTU est incorporé dans la nourriture pauvre en iode.

2. Dans le cas d'un traitement de courte durée au PTU

Le goitrogène a été fourni de deux façons différentes :

– Chez les animaux nourris avec le régime pauvre en iode, l'alimentation enrichie en PTU a été administrée pendant 24 heures, trois jours ou sept jours avant l'injection intrapéritonéale du traceur radioactif.

– Chez les autres groupes d'animaux nourris soit avec le régime riche soit avec le régime carencé en iode, l'administration de PTU, sous forme aiguë, a été effectuée par injection sous-cutanée à la dose de 6,75 mg 24 heures avant l'administration du radio-iodine ; les injections sont poursuivies chaque jour jusqu'au sacrifice. (Le PTU étant insoluble, nous faisons une suspension dans une solution gélatinée).

Si nous n'avons pas systématiquement utilisé, pour le traitement sous forme aiguë de l'anti-thyroïdien, le même mode d'administration du goitrogène que celui choisi lors du traitement chronique - réduit alors à 24 heures d'administration -, c'est que le PTU additionné à l'eau distillée donne un goût très amer à la boisson et qu'il faut quelques jours d'adaptation aux animaux pour réabsorber le même volume de liquide qu'avant traitement, alors que le goitrogène mis dans la nourriture ne présente pas cet inconvénient.

IV – PRELEVEMENT ET TRAITEMENT DES ECHANTILLONS

1. Prélèvement du sang et de la thyroïde

Le sang est prélevé par ponctions oculaires effectuées à des temps variables après l'injection du traceur ; dans quelques cas, le même animal a été ponctionné pendant trois jours successifs, sans dommage. Puis le sang est centrifugé et le plasma séparé.

Les lobes thyroïdiens sont prélevés et pesés, puis traités différemment selon l'analyse chimique à effectuer.

2. Traitement de la thyroïde

Dans le cas d'une analyse électrophorétique comme dans celui d'une chromatographie de l'extrait thyroïdien brut - non hydrolysé -, les lobes thyroïdiens sont finement broyés dans 0,05 ml de solution de NaCl à 0,9 %, de manière à obtenir une suspension uniforme sur laquelle est effectuée l'analyse chimique.

Dans le cas de la chromatographie de l'extrait thyroïdien hydrolysé, la thyroïde est écrasée dans 0,1 ml de tampon Tris à pH 8,3. On y ajoute 0,03 ml d'une solution de pronase, diastase d'origine végétale, du Cl_2Ca , activateur de la pronase, du PTU qui empêche la désioduration des acides aminés qui se libèrent et une goutte de toluène pour éviter la prolifération bactérienne ; le pH est vérifié à intervalles réguliers. Puis la protéolyse s'effectue au bain marie à 38°C, pendant 15 heures.

Composition du tampon Tris

6,2 g/l Tris (hydroxy-méthyl-amino-méthane)
7,8 g/l EDTA complexon III
4,6 g/l Acide Borique

Composition de la solution hydrolysante à la pronase

Tampon Tris	0,1 M
PTU	0,4 °
Pronase	0,5 %
Cl ₂ -Ca	0,1 %

V – MESURES EXTERNES DE LA RADIOACTIVITE THYROÏDIENNE

L'étude porte sur la capacité de la glande thyroïde à fixer l'iode.

Des doses traceuses - 0,2 à 6 μ c - des isotopes ¹³¹I ou ¹²⁵I sont injectées aux animaux par voie intra-péritonéale.

La radioactivité de la thyroïde est mesurée au moyen d'un compteur à scintillation sensible aux rayons γ . Les mesures sont faites in vivo en posant le cou de l'animal sur le cristal scintillateur. Elles durent 30 secondes et sont répétées plusieurs fois pour l'établissement de chaque point.

Le même animal est ainsi mesuré à plusieurs reprises, à des temps variables après l'injection du traceur, ce qui permet de déterminer la vitesse de décroissance de la radioactivité thyroïdienne exprimée par la période biologique (T_{1/2}), valeur représentant le nombre de jours nécessaires pour que la radioactivité baisse de moitié (une correction est appliquée pour tenir compte de la décroissance intrinsèque de la radioactivité). Puis on établit les "courbes de fixation" de chaque animal.

Chez les animaux soumis à un traitement à l'anti-thyroïdien où la radioactivité évaluée in vivo au niveau du cou n'est pas due à la seule fixation thyroïdienne (voir résultats), les mesures externes ont également été faites en posant deux rondelles de plomb sur le compteur, ces tentatives de collimation ayant pour but d'essayer de réduire l'influence de la radioactivité non thyroïdienne.

VI – ANALYSES CHIMIQUES

1. Etude des protéines sériques et thyroïdiennes au moyen de l'électrophorèse sur acétate de cellulose.

Les techniques électrophorétiques employées sont celles de Triantaphyllidis et coll. (142).

Nous utilisons des bandes de cellogel préalablement plongées dans du tampon barbiturate à pH 8,6.

Composition

9,809 g/l	véronal sodique
6,476 g/l	acétate de Na cristallisé
0,384 g/l	lactate de Ca
60 ml	HCl 0,1 N

Un volume égal de tampon est placé dans les deux compartiments de la cuve électrophorétique. Une quantité déterminée de l'extrait à doser (nous faisons toujours un témoin dont nous mesurons la radioactivité) est déposée sur la bande de cellogel, à la cathode, puis une tension de 190 volts est appliquée aux extrémités de la bande. La migration des protéines s'effectue en 2 heures 30. La bande est alors sortie de la cuve et sa radioactivité mesurée dans un compteur cristal "puits" ; par différence avec la radioactivité du témoin, on obtient le pourcentage d'iode inorganique.

La bande est colorée avec l'amido-schwartz, puis lavée dans du méthanol acide ; les protéines restent alors colorées en bleu.

Composition du décolorant

350 ml	méthanol
50 ml	acide acétique
80 ml	diacétonalcool
500 ml	eau distillée

La bande est séchée à l'étuve où elle devient transparente et sa radioactivité est mesurée.

La radioactivité disparue au cours du lavage correspond aux petites molécules, qui, lorsqu'il s'agit du sérum, sont essentiellement des hormones, et la radioactivité restante aux protéines iodées. Lorsqu'il s'agit d'extrait thyroïdien, d'autres composés, de faible poids moléculaire, peuvent intervenir (150).

2. Modification de la technique électrophorétique permettant, dans l'extrait thyroïdien, une bonne séparation de l'albumine endogène et d'une albumine exogène, l'albumine de Lapin (140).

Nous utilisons comme support cellulosique des bandes de séraphore dans du tampon Gelman numero 51.104 - Tris-Barbital - Sodium-Barbital - à pH 8.8. Nous faisons de l'électrophorèse à contre-courant pendant 1 heure 30, appliquant une tension de 310 volts aux extrémités de la bande : les deux albumines endogène et exogène sont bien distinctes l'une de l'autre et migrent très en front de la thyroglobuline.

3. Détermination quantitative des précurseurs et des hormones thyroïdiens par l'analyse chromatographique en une dimension.

L'étude chimique du métabolisme de l'iode est effectuée au moyen de la chromatographie quantitative sur papier.

La separation des composés iodes est faite par chromatographie ascendante dans deux solvants différents, le butanol acide acétique - BAA - et le butanol éthanol ammoniacal - BEA - (69) à la température ambiante.

Composition des solvants

— BAA :	Butanol	600 ml
	Acide acétique	150 ml
	Eau distillée	250 ml
	(phase aqueuse : 5 ml de solvant dans 45 ml d'eau distillée).	
— BEA :	Butanol	500 ml
	Ethanol	100 ml
	NH ₃ 1 N	200 ml
	(phase aqueuse : 5 ml de solvant dans 45 ml d'eau distillée).	

Une quantité connue de l'extrait thyroïdien à analyser - hydrolysât ou extrait brut non hydrolysé, - est déposée sur deux bandes de papier Whatman numero 3 MM, qui sont alors soumises à la chromatographie en BAA et en BEA.

Des chromatographies des témoins - MIT, DIT, T₃, T₄ et iodure - sont pratiquées en même temps.

La chromatographie, arrêtée lorsque le front du solvant est à une trentaine de centimètres de l'origine, dure environ 18 heures.

Puis le chromatogramme d'extrait thyroïdien est mis sous film ; révélé quelques jours plus tard, ce dernier présente plusieurs zones de noircissement distinctes correspondant aux divers constituants de l'extrait hydrolysé ou brut.

Mesures des taches radioactives

Le film de l'extrait thyroïdien est apposé sur le chromatogramme et les emplacements correspondant aux noircissements dessinés sur les bandes.

Les témoins sont révélés par une solution de ninhydrine à 0,1 % dans l'acétone. Les diverses taches des autoradiogrammes sont identifiées avec les témoins purs non marqués, caractérisés par leurs réactions colorées usuelles et par leurs Rf, puis la radioactivité de chaque constituant du chromatogramme est mesurée dans le puits d'un cristal creux.

La durée des mesures varie de deux à quatre minutes, selon la radioactivité de la tache analysée.

Les variations correspondant aux quantités de précurseurs et d'hormones sont traduites par :

1. Le pourcentage d'hormones.
 2. Le rapport monoiodotyrosine sur diiodotyrosine MIT/DIT.
 3. Le rapport triiodothyronine sur thyroxine T_3/T_4 .
4. Utilisation de la chromatographie à deux dimensions pour la détermination qualitative de l'identité thyroninique des taches à Rf semblables à ceux de la T_3 et de la T_4 .

Une fraction de l'extrait à analyser est déposée à l'angle d'une grande feuille de papier Whatman numéro 3 MM, et une chromatographie ascendante en solvant BEA est pratiquée puis un film est apposé. Après révélation du film, une seconde chromatographie, soit en solvant BAA, soit en solvant amylique tertiaire, est effectuée en faisant pivoter la feuille de papier de 90° de façon à ce que les divers constituants déjà séparés par le solvant BEA soient en bas de la feuille et subissent une nouvelle chromatographie ascendante ; le chromatogramme est alors mis sous film puis révélé.

A l'échantillon de l'extrait à analyser, ont été ajoutées soit 100 μg de D-L-thyroxine stable, soit 100 μg de 3-3'-5-triiodo-D-L-thyronine stable, soit 100 μg de D-L-diiodothyronine stable, soit les trois iodothyronines stables ensemble 100 μg de chaque iodothyronine.

Composition du solvant amylique tertiaire :

Alcool amylique tertiaire saturé de NH_3 2 N	: solvant
NH_3 2 N saturé d'alcool amylique tertiaire	: phase aqueuse

La coloration des iodothyronines stables est faite au moyen d'une solution de ninhydrine contenant du chlorure de cadmium, qui permet une bonne conservation des amino-acides stables colorés.

Composition du colorant :

Chlorure de cadmium	75 mg
Eau distillée	6 ml
Acide acétique glacial	0,3 ml
Acetone	100 ml
Ninhydrine	2 g

La comparaison du chromatogramme à deux dimensions - dont les amino-acides stables ont été colorés - avec ses films à une et deux dimensions, permet une localisation très précise des radiothyronines. En effet, la coïncidence de la tache radioactive et de la tache colorée sur plusieurs chromatogrammes à deux dimensions, surtout lorsqu'ont été utilisés pour un même échantillon des solvants différents, augmente considérablement la probabilité que la substance stable (colorée) et la substance radioactive (qui a provoqué un noircissement du film) soient un seul et même composé.

VII - CALCULS STATISTIQUES

Les déviations standard des moyennes sur un nombre n d'échantillons (n_1 et n_2 : effectifs de chacune des populations) ont été calculées à 68 % d'après la formule de Snedecor et Cochran (117), généralement adoptée (84).

$$\sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n(n-1)}}$$

Dans tous les tableaux et graphiques, les résultats sont exprimés par la moyenne arithmétique - l'écart standard des moyennes.

Le test de Student a été utilisé comme test de signifiante pour la comparaison entre deux moyennes.

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{se \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}}$$

$$se = \frac{\sum (x_1 - \bar{x}_1)^2 + \sum (x_2 - \bar{x}_2)^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

La différence entre deux moyennes a été considérée comme significative lorsque $p \approx 0,05$; la significativité, qui dépend du degré de liberté l ($l = n_1 + n_2 - 2$), est lue directement sur les tables de Student.

CHAPITRE II

ETUDE DU METABOLISME DE L'IODE AVANT LA PRODUCTION DE GOITRE, DANS LES DEUX LIGNEES DE SOURIS CHOISIES

Chez l'animal nourri avec l'aliment cuit pour souris (UAR) à teneur en iode relativement importante, le pourcentage de fixation thyroïdienne est peu élevé, difficile à mesurer avec précision après une injection de $0,5 \mu\text{C}$ de ^{131}I .

Aussi, pour pouvoir utiliser de faibles doses de radioiode et obtenir une fixation du traceur plus élevée au niveau thyroïdien, avons-nous soumis nos animaux au régime pauvre en iode. Pour déterminer si ce régime alimentaire, plus pauvre en halogène que l'aliment cuit pour souris (UAR), ne produit pas de modification pondérale de la thyroïde, nous avons mesuré le rapport $\frac{\text{poids thyroïdien}}{\text{poids du corps}}$ d'animaux des lignées C57 bl et XVII nc et de la sous-lignée XVII nc/ZE nourris soit avec l'aliment cuit pour souris riche en iode - $60 \mu\text{g}$ d'iode pour 100 grammes - soit avec le régime pauvre en halogène - $15 \mu\text{g}$ d'iode pour 100 grammes - : ce rapport ne varie pas avec les deux régimes alimentaires étudiés.

	Aliment cuit pour souris		Alimentation pauvre en iode	
	60 μg d'iode pour 100 grammes de biscuits		15 μg d'iode pour 100 grammes de biscuits	
	Nombre d'animaux	$\frac{\text{Poids thyroïdien}}{\text{Poids du corps}} \times 10^4$	Nombre d'animaux	$\frac{\text{Poids thyroïdien}}{\text{Poids du corps}} \times 10^4$
Lignée C 57 bl	5	$0,91 \pm 0,028$	19	$0,86 \pm 0,07$
Lignée XVII nc	9	$1,96 \pm 0,2$	7	$1,77 \pm 0,23$
Sous-lignée XVII nc/ZE	6	$2,93 \pm 0,23$	11	$2,69 \pm 0,17$

L'on retrouve les importantes variations du poids de la glande thyroïde entre différentes lignées de souris qu'avaient déjà signalées plusieurs auteurs (70 - 115 - 155).

I - ETUDE DE LA THYROÏDE DE SOURIS SOUMISE AU RÉGIME PAUVRE EN IODE AU MOYEN DES MESURES EXTERNES DE RADIOACTIVITÉ THYROÏDIENNE

Courbes de radioactivité thyroïdienne

Sur les planches I, II et III nous avons donné les courbes de fixation de la radioactivité thyroïdienne d'animaux des lignées C 57 bl et XVII^{no} et de la sous-lignée XVII^{no} ZE effectuées à différentes dates entre les mois d'avril 1966 et de novembre 1967 ; les animaux sont nourris depuis des temps variant de 6 semaines à 17 mois avec le régime pauvre en iode.

Pour chacune de ces lignées ou sous-lignée nous avons fait au moins six séries de courbes qu'il est intéressant de comparer entre elles.

1 - Fixation de l'iode radioactif au niveau thyroïdien

La comparaison des courbes de radioactivité thyroïdienne de chaque lignée, faites à la même époque montre que ce sont les C 57 bl qui, presque toujours, fixent le pourcentage le plus élevé de radioiode. Les XVII^{no} ont un pourcentage de fixation très uniforme, oscillant aux alentours de 20 % du traceur.

On note une relation entre le poids thyroïdien et la fixation de radioiode, qui ressort mieux lorsque la fixation thyroïdienne est rapportée à l'unité pondérale de la glande et le

poids thyroïdien à l'unité de poids corporel $\frac{\text{poids thyroïdien}}{\text{poids du corps}}$ (cf. planche IV) : la fixation d'iode radioactif au mg de tissu est plus élevée lorsque le rapport $\frac{\text{poids thyroïdien}}{\text{poids du corps}}$ est

plus faible ; cette relation existe non seulement entre les trois souches étudiées, mais se retrouve également à l'intérieur d'une même lignée, lorsque se manifestent des variations du poids thyroïdien. Il semble donc que plus la glande thyroïde est petite, plus elle est active.

2 - Vitesse de sécrétion de l'iode radioactif

La vitesse de décroissance thyroïdienne, très variable, ne semble pas être influencée par la durée du régime alimentaire. Ainsi, chez les XVII^{no} on note une période biologique de 4 jours chez des animaux nourris au régime pauvre en iode depuis six semaines (planche I) ou depuis un an environ (planche III), alors qu'elle s'était élevée à 6 ou 7 jours après trois mois de régime (planche II). Le même phénomène se retrouve dans les deux autres lignées et de façon particulièrement marquée chez les XVII^{no} ZE qui montrent, au bout de trois mois de régime, des vitesses de décroissance de 8 jours ou de 11 jours (planche III).

La période biologique thyroïdienne pourrait être soumise à un phénomène saisonnier, dû à l'influence de l'éclairement ou de la température. Une augmentation de la demi-vie T_{1/2} a pu se manifester pendant l'été : les XVII^{no} ZE montrent en effet une période de 6 jours en avril 1966 (planche I) passant à 10 jours en juillet 1967 (planche II) pour décroître à 9 jours en octobre 1966 et septembre 1967 (planches I et III). Mais cette période remonte à 17 jours en octobre 1967 pour être de 8 jours en novembre 1967 (planche III) et de 31 jours en janvier 1968 (non représenté). Or, ce sont les mêmes animaux qui ont servi aux mesures faites en octobre 1966 (planche I), juillet et septembre 1967 (planche III) et janvier 1968.

L'éclairement ne semble donc pas agir sur la vitesse de décroissance thyroïdienne.

Pour élucider le problème de l'influence éventuelle de la température, l'expérience a porté sur des C 57 bl depuis onze mois au régime pauvre et élevés, les uns dans une animalerie climatisée, les autres non. Aucune différence dans la décroissance thyroïdienne de ces animaux n'a été notée (planche V).

Il ne nous a pas été possible de déterminer à quels facteurs obéissaient les variations de vitesse de décroissance dans une même lignée. En revanche, la comparaison des courbes de radioactivité thyroïdienne de chaque souche effectuées au même moment montre toujours de nettes différences entre les trois lignées étudiées : les XVII nc/ZE présentent la période biologique la plus longue, les C 57 bl la plus courte, celle des XVII nc se situe entre les deux.

L'on retrouve les importantes variations entre souches déjà signalées chez la Souris.

3 – Comparaison entre fixation et vitesse de décroissance de la radioactivité thyroïdienne (T 1/2).

La planche VI montre une relation entre la période biologique et le pourcentage d'iode radioactif fixé par la thyroïde. La période biologique varie en sens inverse des pourcentages de fixation thyroïdienne et ce phénomène est particulièrement net chez les XVII nc/ZE et les C 57 bl qui présentent des variations importantes dans les pourcentages de fixation et les vitesses de décroissance.

Chez les XVII nc, qui fixent le radioiode de façon très uniforme, ce phénomène existe, mais à un degré plus faible ; les pourcentages de fixation sont en général, avec ce régime pauvre en iode, de 18 à 25 % et les demi-vies de 4 à 7 jours. Toutefois, lorsque ces animaux sont nourris avec une alimentation carencée en iode (chapitre VI), cette relation est respectée puisqu'à des fixations thyroïdiennes égales à 94 % du traceur correspondent des vitesses de décroissance de deux jours.

II ANALYSE CHROMATOGRAPHIQUE DE L'EXTRAIT THYROÏDIEN

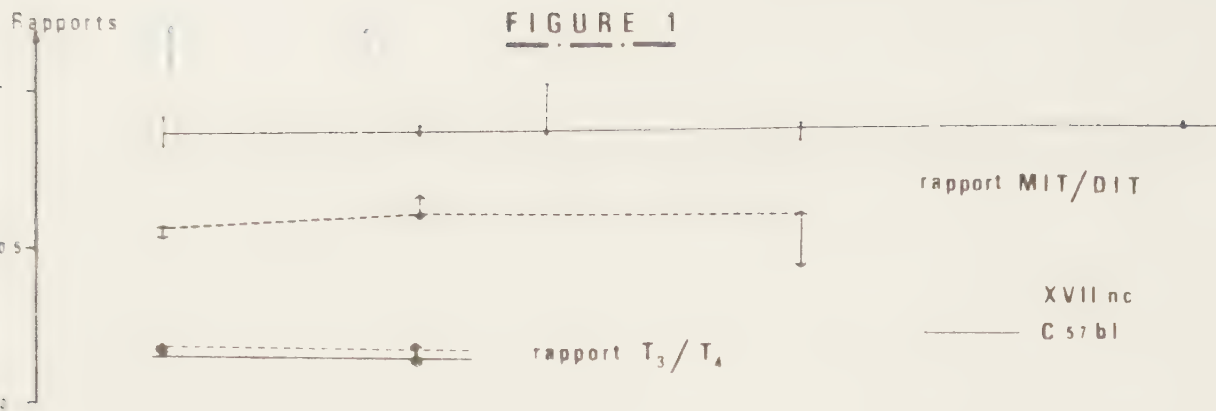
Les animaux soumis depuis plusieurs mois au régime pauvre en iode, reçoivent, en injection intrapéritonéale, des doses variant de 2,5 à 12,4 μ c de ^{131}I , un à neuf jours avant le sacrifice.

L'étude chimique du métabolisme de l'iode est effectuée par la chromatographie ascendante sur papier, en solvants butanol acétique - BAA - et butanol éthanol ammoniacal - BEA - (cf tableau I et figure 1).

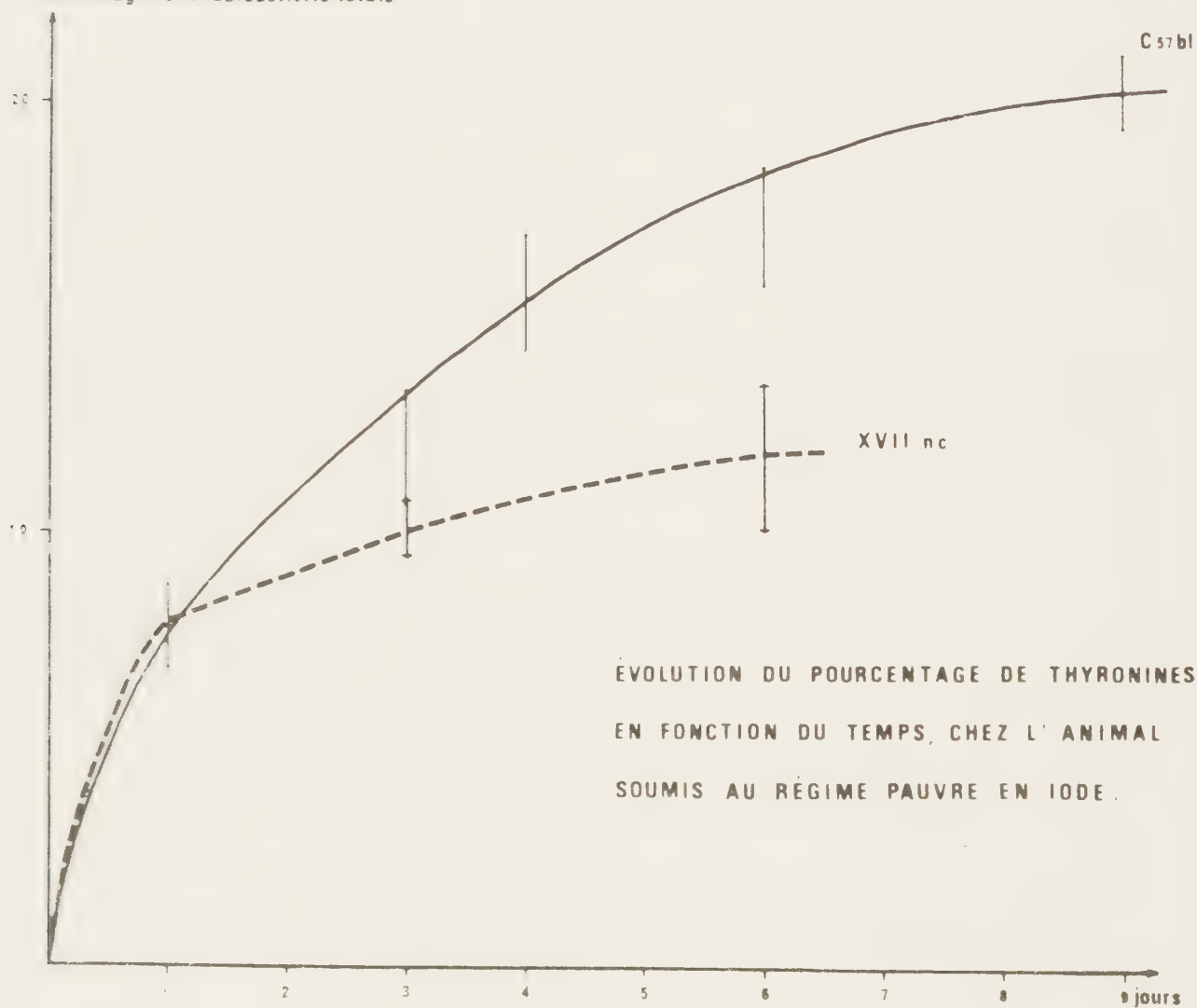
Souche XVII nc

- Le taux d'iodotyrosines demeure assez stable dans les jours qui suivent l'injection du traceur et le rapport MIT/DIT ne varie guère.

FIGURE 1



Pourcentage de la radioactivité totale



- Le pourcentage d'hormones croît de façon régulière mais modérée ; alors que ce pourcentage est analogue dans les deux lignées étudiées 24 heures après l'injection de radioiode, il est plus faible d'un tiers, au bout de six jours, chez les XVII nc comparées aux C 57 bl.
- Le rapport T_3/T_4 ne montre pas de variation entre le premier et le troisième jour. Dans les temps plus tardifs après l'injection du traceur, la tache de T_3 n'a pu être mise en évidence ; la radioactivité totale de l'extrait thyroïdien est alors faible et la T_3 est l'un des constituants les moins radioactifs de l'extrait. Mais la non détection de triiodothyronine ne prouve pas sa non sécrétion.

TABLEAU I
CHROMATOGRAPHIE DES EXTRAITS THYROÏDIENS HYDROLYSES,
CHEZ L'ANIMAL NOURRI AU REGIME PAUVRE EN IODE

XVII nc	24 heures après l'injection	3 jours après l'injection		6 jours après l'injection	
	4 animaux	9 animaux		7 animaux	
Origine	2,52 ± 1,33 %	3,07 ± 0,73 %		3,64 ± 0,73 %	
Iodure	13,36 ± 3,28 %	9,01 ± 0,82 %		9,83 ± 1,84 %	
MIT	25,32 ± 0,56 %	29,1 ± 0,76 %		29,11 ± 3,04 %	
DIT	45,17 ± 2,02 %	44,7 ± 1,19 %		41,92 ± 0,65 %	
Thyronines	8 ± 0,04 %	10,14 ± 0,71 %		11,78 ± 1,76 %	
MIT/DIT	0,56 ± 0,02	0,66 ± 0,03		0,55 ± 0,09	
<u>Thyronines</u> acides aminés	11,36 ± 0,41 %	13,71 ± 1,03 %		17,88 ± 2,91 %	
T_3/T_4	0,18 ± 0,01	0,17 ± 0,03			
C 57 bl	24 heures après l'injection	3 jours après l'injection	4 jours après l'injection	6 jours après l'injection	9 jours après l'injection
	6 animaux	12 animaux	6 animaux	5 animaux	3 animaux
Origine	2,79 ± 1,05 %	3,07 ± 0,34 %	2,74 ± 1,25 %	3,48 ± 2,17 %	2,64 ± 0,24 %
Iodure	10,57 ± 1,31 %	9,9 ± 0,86 %	8,03 ± 1,23 %	9,34 ± 1,7 %	7,36 ± 0,72 %
MIT	34,69 ± 1,87 %	33,68 ± 0,5 %	33,87 ± 0,99 %	31,73 ± 0,93 %	31,24 ± 0,73 %
DIT	39,79 ± 0,77 %	37,73 ± 0,73 %	32,8 ± 2,24 %	35,65 ± 0,4 %	34,24 ± 0,18 %
Thyronines	7,84 ± 1,03 %	11,96 ± 1,39 %	15,6 ± 1,4 %	17,06 ± 1,41 %	20,18 ± 0,95 %
MIT/DIT	0,88 ± 0,06	0,90 ± 0,02	1,07 ± 0,09	0,89 ± 0,03	0,92 ± 0,01
<u>Thyronines</u> acides aminés	10,66 ± 1,55 %	17,15 ± 2,3 %	23,47 ± 2,12 %	26,48 ± 3,54 %	31,48 ± 1,71 %
T_3/T_4	0,18 ± 0,02	0,15 ± 0,01			

Souche C 57 bl

- Les précurseurs restent relativement constants, quel que soit le moment où est effectué le sacrifice après l'injection du radioiode, et le rapport MIT/DIT ne varie pas.

- Le pourcentage d'hormones croît régulièrement avec le temps, passant de $7,84 \pm 1,03\%$ à la 24^e heure à $20,18 \pm 0,95\%$ le neuvième jour.
- Le rapport T_3/T_4 demeure stationnaire.

Conclusion

- Si le rapport T_3/T_4 est semblable dans les deux souches le rapport MIT/DIT, en revanche, est plus faible d'un tiers chez les XVII nc.
- Le pourcentage de thyronines qui, 24 heures après l'injection du traceur, est de même ordre pour les deux lignées étudiées, augmente très significativement au sixième jour pour les C 57 bl. Il reste de 30% plus faible dans la lignée XVII nc alors qu'on aurait pu s'attendre à une accumulation plus grande de thyronines chez cette dernière, à cause de la sécrétion plus lente.

III — ELECTROPHORESE

Une étude des protéines sériques et thyroïdiennes a été effectuée au moyen de l'électrophorèse sur acétate de cellulose.

1 — Etude des protéines sériques

Les animaux, au régime pauvre en iode depuis plusieurs mois, reçoivent de faibles doses de radioiode - $2,5$ à $12 \mu\text{C}$ de ^{131}I - en injection intrapéritonéale.

L'électrophorèse est pratiquée sur le plasma pour déceler la nature et le taux de l'iode contenu dans le sérum ou porté sur les protéines : tableau II.

TABLEAU II
ELECTROPHORESE DU SERUM CHEZ L'ANIMAL NOURRI AU REGIME PAUVRE EN IODE

a : en pourcentage de la radioactivité totale de la bande

b : en pourcentage de la radioactivité injectée, par ml de sérum

Souche	Nombre (d'animaux)			24 heures après l'injection	48 heures après l'injection	3 jours après l'injection
XVII nc	4	Iode minéral	a	$47,75 \pm 8,75 \%$	$34 \pm 3,96 \%$	$30,67 \pm 4,60 \%$
			b	$0,15 \pm 0,04 \%$	$0,06 \pm 0,02 \%$	$0,1 \pm 0,04 \%$
		Methano- solubles	a	$41,75 \pm 10 \%$	$43,26 \pm 3,06 \%$	$47 \pm 3,6 \%$
			b	$0,14 \pm 0,04 \%$	$0,11 \pm 0,03 \%$	$0,11 \pm 0,03 \%$
		Protéines iodées	a	$10,5 \pm 1,32 \%$	$22,75 \pm 1,79 \%$	$13,33 \pm 1,76 \%$
			b	$0,03 \pm 0,008 \%$	$0,06 \pm 0,02 \%$	$0,03 \pm 0,007 \%$
C 57 bl	3	Iode minéral	a	$32 \pm 8,8 \%$	$31 \pm 10,2 \%$	$29 \pm 9,5 \%$
			b	$0,08 \pm 0,02 \%$	$0,1 \pm 0,03 \%$	$0,1 \pm 0,03 \%$
		Methano- solubles	a	$60 \pm 8,5 \%$	$61 \pm 7,5 \%$	$61 \pm 12 \%$
			b	$0,17 \pm 0,04 \%$	$0,22 \pm 0,06 \%$	$0,26 \pm 0,11 \%$
		Protéines iodées	a	$8,3 \pm 0,33 \%$	$8 \pm 3 \%$	$14 \pm 4,7 \%$
			b	$0,02 \pm 0,005 \%$	$0,03 \pm 0,01 \%$	$0,06 \pm 0,002 \%$

Dans les deux lignées étudiées, le taux des différents composés iodés reste assez constant pendant les trois jours qui suivent l'injection d'iode radioactif.

Si l'on compare entre elles les électrophorèses sériques de ces deux lignées de souris, on ne trouve pas non plus de différence, à part un pourcentage un peu plus élevé de méthanosolubles (fraction qui contient essentiellement des hormones) chez les C 57 bl.

2 – Etude des protéines thyroïdiennes

- a) Des animaux, nourris au régime pauvre en iode, reçoivent en injection intrapéritonéale 25 μ c de 125 I et sont sacrifiés 24 heures plus tard : les électrophorèses de l'extrait thyroïdien sont effectuées : cf tableau III.
- b) Des animaux, nourris avec l'aliment cuit pour souris relativement riche en iode, sont sacrifiés 24 heures après l'injection intrapéritonéale de 100 μ c de 125 I.
Nous avons injecté de fortes doses de radioiode, la fixation thyroïdienne étant plus faible chez les animaux nourris avec cette alimentation.
Les lobes thyroïdiens sont prélevés pour l'examen électrophorétique : cf tableau III.

TABLEAU III

ELECTROPHORESE DE L'EXTRAIT THYROÏDIEN BRUT (NON HYDROLYSÉ)
DE SOURIS NOURRIES AUX REGIMES PAUVRE OU RICHE EN IODE,
SACRIFIEES 24 HEURES APRES L'INJECTION DE TRACEUR RADIOACTIF

Lignée	Nombre d'animaux	Régime pauvre en iode	Nombre d'animaux	Régime riche en iode
XVII nc	5	Iode minéral 4,8 $\pm$ 0,6 %	4	Iode minéral 8,27 $\pm$ 2,65 %
		Méthanosolubles 13,5 $\pm$ 2,23 %		Méthanosolubles 13,33 $\pm$ 4,86 %
		Protéines iodées 81,7 $\pm$ 2,46 %		Protéines iodées 78,4 $\pm$ 3,32 %
C 57 bl	3	Iode minéral 5,9 $\pm$ 0,96 %	5	Iode minéral 6,78 $\pm$ 1,88 %
		Méthanosolubles 6,5 $\pm$ 1,6 %		Méthanosolubles 5,58 $\pm$ 0,98 %
		Protéines iodées 87,6 $\pm$ 0,67 %		Protéines iodées 87,64 $\pm$ 2,01 %

Résultats

Les électrophorèses d'extraits thyroïdiens de la souche XVII ne se distinguent de celles des C 57 bl par leur taux plus élevé de méthanosolubles, de l'ordre de 13%. Cette valeur de 13 % reste d'ailleurs curieusement constante, quel que soit le régime alimentaire auquel est soumis l'animal ; lorsque l'on passe au régime de carence iodée (chapitre VI), l'on retrouve encore $12,13 \pm 2,67$ % de méthanosolubles dans l'extrait thyroïdien, 24 heures après l'injection de radioiode. Le film, obtenu à partir des bandes d'électrophorèse colorées de l'extrait thyroïdien, montre deux zones de noircissement distinctes dues à la thyroglobuline particulaire et à la thyroglobuline soluble. La radioactivité propre à chaque constituant de l'extrait thyroïdien est déterminée ; la bande de cellogel colorée est découpée et la radioactivité de chaque tache mesurée : il y a 10 % de thyroglobuline particulaire et 79 % de thyroglobuline.

CHAPITRE III

VERIFICATION DE L'EFFET DU PTU CHEZ L'ANIMAL NOURRI AVEC UNE ALIMENTATION BANALE

Nous avons tout d'abord voulu tester l'action du PTU en traitement aigu - de courte durée - chez l'animal nourri avec un régime alimentaire ordinaire, dans le but de vérifier l'activité du goitrogène utilisé et pour obtenir de plus un élément de référence avec les travaux antérieurs ; l'alimentation administrée à nos animaux - que nous appelons régime riche en iode - correspond en effet à une nourriture banale, employée couramment dans les laboratoires, et plusieurs travaux rapportent l'effet d'un traitement aigu au PTU chez la souris nourrie avec un régime alimentaire de ce type (161 - 162).

Evaluation de la fixation thyroïdienne lorsque le sacrifice est effectué une heure après l'injection du traceur radioactif, chez l'animal témoin ou soumis à un traitement de courte durée au PTU

Six mâles XVII nc témoins nourris au régime riche en iode sont sacrifiés une heure après l'injection du traceur radioactif.

La fixation thyroïdienne représente $10,13 \pm 1,09 \%$ de la radioactivité injectée ; l'analyse électrophorétique de l'extrait thyroïdien montre que la quasi totalité de l'iode fixé est organifié puisque le pourcentage d'iode minéral est égal à $- 1,54 \pm 2,24 \%$.

Parallèlement six mâles XVII nc reçoivent, 24 heures avant l'administration du radioiode, une injection de 6,75 mg de PTU et sont sacrifiés une heure après avoir reçu le ^{125}I . La radioactivité thyroïdienne n'est plus égale qu'à $2,43 \pm 0,12 \%$ de la radioactivité injectée ; de plus, l'organification est presque inexistante et l'iode minéral évalué par électrophorèse de l'extrait thyroïdien s'élève à $95,04 \pm 1,92 \%$.

L'iode organifié représente au maximum ici $0,12 \%$ de la radioactivité injectée ($2,43 \% \times 0,05$) alors qu'il est de l'ordre de 10 % chez les témoins ; le traitement aigu au PTU a réduit le métabolisme thyroïdien à 1/100 de son activité.

Nous retrouvons bien ici les données de la littérature en ce qui concerne la baisse du taux de fixation thyroïdienne et l'inhibition pratiquement complète d'organification, lorsque le PTU est administré de façon aiguë.

Evaluation de la fixation thyroïdienne chez l'animal soumis à un traitement de courte durée au PTU et sacrifié quatre heures après l'injection du traceur radioactif.

Etant donné que dans toutes les expériences que nous décrivons dans les chapitres ultérieurs et qui sont effectuées chez les animaux nourris aux régimes pauvre ou carencé en iode, traités de façon aiguë ou chronique au PTU, les sacrifices les plus précoces n'ont été pratiqués que quatre heures ou trois heures après l'injection de radioiode, nous avons

repris le protocole expérimental précédent chez six animaux XVII ne recevant un traitement aigu au PTU et sacrifiés quatre heures après l'injection du traceur ; la radioactivité thyroïdienne n'est plus que de $1,13 \pm 0,17 \%$.

L'analyse chromatographique de l'extrait thyroïdien brut (non hydrolysé) et hydrolysé montre de très gros pourcentages d'iode minéral et une fraction minime de précurseurs dans l'hydrolysate : tableau IV.

TABLEAU IV

CHROMATOGRAPHIES DE L'EXTRAIT THYROÏDIEN
CHEZ SIX ANIMAUX XVII ne NOURRIS AU REGIME RICHE EN IODE,
TRAITES DE FACON AIGUE AU PTU
(en injection, 24 heures avant l'administration du traceur)
ET SACRIFIES QUATRE HEURES APRES L'INJECTION DE RADIOIODE

	Taches du chromatogramme	En pourcentage du chromatogramme	En pourcentage de la radioactivité injectée
Extrait thyroïdien brut (non hydrolysé)	Origine Iodure	$3,21 \pm 0,75 \%$ $94,4 \pm 1,72 \%$	
Extrait thyroïdien hydrolysé	Origine Iodure MIT DIT MIT/DIT	$0,06 \pm 0,02 \%$ $98,72 \pm 0,49 \%$ $0,82 \pm 0,28 \%$ $0,39 \pm 0,17 \%$ $2,4 \pm 0,22 \%$	$0,01 \pm 0,001 \%$ $0,005 \pm 0,002 \%$

Le calcul du pourcentage des précurseurs MIT et DIT en fonction de la radioactivité injectée indique $0,01 \%$ de MIT et $0,005 \%$ de DIT (tableau IV), ce qui montre une organisation infime, de l'ordre de $0,015 \%$ de la dose injectée, quatre heures après l'injection.

Chez l'animal nourri au régime riche en iode traité de façon aiguë au PTU, l'on retrouve les données classiques montrant une organisation quasi inexistante par blocage thyroïdien.

Evaluation de la fixation thyroïdienne chez l'animal soumis à un traitement de courte durée au PTU et sacrifié 24 heures après l'injection du traceur radioactif.

Iino et coll. (50) ayant décrit, chez le Rat traité de façon aiguë au PTU, une rétention thyroïdienne inférieure à 1 % de la dose injectée 24 heures après l'injection du traceur, lorsque le goitrogène est employé à une dose égale ou supérieure à 1 mg par jour - ce qui équivaut à 0,1 mg pour la souris - nous avons voulu vérifier si nous obtenions les mêmes résultats. L'étude a porté sur sept animaux XVII nc nourris au régime riche en iode, ayant reçu une injection sous cutanée de 6,75 mg de PTU 24 heures avant l'administration de radioiode, et dont les injections de goitrogène se sont poursuivies jusqu'au sacrifice pratiqué 24 heures après l'administration du traceur pour quatre animaux et 48 heures après pour trois animaux. La radioactivité réelle des lobes thyroïdiens est égale à $0,6 \pm 0,07$ % de la radioactivité injectée à la 24e heure et à $0,49 \pm 0,2$ % 48 heures plus tard.

Nous retrouvons également ici les données de la littérature en ce qui concerne le pourcentage de la radioactivité injectée fixé par la glande thyroïde traitée de façon aiguë au PTU.

Evaluation du rapport T/S

Wollman ayant montré que le rapport T/S - mesure du pouvoir de concentration de l'iode minéral par la glande thyroïde - atteint son équilibre 40 minutes après l'injection d'iode radioactif (162) et reste stable jusqu'à 250 minutes après l'injection du traceur (156), nous avons calculé la valeur de ce rapport chez les animaux précédemment étudiés, nourris au régime riche en iode, traités de façon aiguë au PTU et sacrifiés une heure ou quatre heures après l'injection du radioiode. Le rapport T/S est égal à 147 ± 10 chez les six animaux sacrifiés une heure après l'injection du traceur et à 141 ± 22 chez les six autres sacrifiés au bout de quatre heures.

Nous retrouvons ici encore les données précédemment établies en ce qui concerne la non variation du rapport T/S pendant les premières heures qui suivent l'injection du traceur, chez l'animal traité de façon aiguë au PTU.

CHAPITRE IV

ETUDE PHYSIOLOGIQUE DE LA FONCTION THYROÏDIENNE, MODIFIEE PAR UN TRAITEMENT AU PTU, CHEZ L'ANIMAL NOURRI AU REGIME PAUVRE EN IODE

I — TRAITEMENT DE COURTE DUREE AU PTU

Des animaux, depuis quatorze à dix-sept mois au régime pauvre en iode, sont nourris avec l'alimentation enrichie en PTU pendant 24 heures, trois jours ou sept jours avant l'injection intrapéritonéale de $21 \mu\text{C}$ de ^{125}I .

Les mesures externes in vivo sont effectuées dès l'injection du traceur. Elles sont faites avec deux rondelles de plomb collimatant le compteur.

Nous n'avons utilisé que deux ou trois animaux pour chacune des différentes expériences décrites, car ils ont réagi, en général, de façon très homogène.

Par ailleurs, ces expériences avec le régime pauvre en iode, tout à fait concluantes dans certains domaines (voir chapitre VII relatif à la "thyralbumine") ont dû être complétées par une série expérimentale importante au régime de carence iodée (chapitre VI), tant pour le problème strictement qualitatif posé par la présence de thyronines, sous traitement chronique au PTU, que pour les problèmes quantitatifs ; c'est donc pour le régime carencé que nous avons effectué le "contrôle" le plus sévère, avec un nombre élevé de témoins soumis de façon aiguë au PTU. De même, nous avons repris l'étude, avec un régime à teneur en iode tout à fait banale, de l'effet d'un traitement aigu au PTU chez un nombre important d'animaux, uniquement pour confirmer les données des auteurs qui ont expérimenté avant nous avec ce goitrogène (chapitre précédent).

1 — PTU pendant 24 heures : cf planche VII

Le maximum de radioactivité au niveau du cou survient rapidement après l'injection du traceur, vingt minutes après chez les XVII nc - 5,95 %, 6,58 % et 7,44 % - respectivement pour trois animaux, et 2 heures 30 après chez les C 57 bl - 10,97 % et 11,52 % - (deux animaux).

La radioactivité réelle des lobes thyroïdiens a été mesurée chez les XVII nc. Chez trois animaux sacrifiés quatre heures après l'injection du traceur, la glande thyroïde fixe respectivement 1,85 %, 2,06 % et 3,41 % du radioiode injecté ; au bout de 48 heures, la radioactivité thyroïdienne réelle tombe à 0,49 %, 0,68 % et 0,9 % du traceur, chez trois animaux.

Outre la région thyroïdienne, l'estomac concentre préférentiellement le traceur radioactif (voir chapitre V) ; les captations de radioiode, plus importantes qu'au niveau

thyroïdien, sont maximales 2 heures 30 après l'injection chez les XVII nc - 7,78 % - 8,97 % - et 11,88 % - et les C 57 bl - 15,62 % et 17,93 %.

On note une chute rapide de l'iode radioactif capté à la fois au niveau du cou et de l'estomac où les périodes biologiques sont de l'ordre de dix heures.

2 – PTU pendant trois jours : cf planche VIII

Les résultats sont analogues à ceux décrits pour les animaux soumis au PTU pendant 24 heures ; les radioactivités maximales, égales à 7,66 % - 7,8 % et 7,9 % au niveau du cou une heure après l'injection, sont de 9,13 % - 19,9 % et 20,05 % dans la région stomacale au bout de 2 heures 30, chez les C 57 bl.

3 – PTU pendant sept jours : cf planche VIII

Les radioactivités sont maximales sept heures après l'injection au niveau du cou - 9,74 % et 15,18 % - et quatre heures après l'injection dans la région de l'estomac 21,85 % et 23,5 %, toujours dans la lignée C 57 bl.

Si les périodes biologiques sont assez peu différentes de celles des précédentes expériences, il semble, en revanche, intéressant de noter que la captation n'est maximale au niveau du cou que sept heures après l'injection du traceur.

4 – Conclusion

Lorsque les animaux sont soumis à l'antithyroïdien pendant un ou trois jours (traitement aigu au PTU) la thyroïde ne retient pas l'iode minéral. Il semble qu'au bout de sept jours de traitement au goitrogène la thyroïde commence à capter l'iode : cette adaptation progressive se manifeste nettement sur la courbe de la planche VIII, par la captation lente du traceur ; il s'agirait alors d'un traitement subaigu. Dans le chapitre suivant, nous montrerons que la thyroïde fixe l'iode sous traitement chronique au PTU.

II – TRAITEMENT CHRONIQUE AU PTU

1 – Etude pondérale de la thyroïde en fonction de la durée du traitement au PTU.

L'expérience a porté sur 57 animaux des deux lignées, 37 XVII nc et 20 C 57 bl.

Nous avons de plus utilisé, pour l'étude de l'hypertrophie thyroïdienne sous traitement chronique au PTU, 37 animaux de la sous-lignée XVII nc ZE.

Les trois lignées ont développé des goitres sous traitement au PTU (cf planche IX).

Le rapport $\frac{\text{poids thyroïdien}}{\text{poids du corps}}$ initial est égal à $0,86 \pm 0,07 \times 10^{-4}$ chez les C 57 bl, à $1,77 \pm 0,23 \times 10^{-4}$ chez les XVII nc et à $2,69 \pm 0,17 \times 10^{-4}$ chez les XVII nc/ZE. Le poids thyroïdien commence à augmenter aux environs de la 11^e semaine de traitement dans la lignée C 57 bl, pour atteindre le maximum - $\frac{\text{poids thyroïdien}}{\text{poids du corps}} = 4,79 \pm 0,36 \times 10^{-4}$ - à la 15^e semaine, ce qui équivaut à une multiplication du rapport initial par 5,55 ; l'hyper-trophie de la glande débute après quinze semaines de traitement dans les deux autres lignées, le maximum pondéral n'étant atteint que vers la 25^e semaine. Le rapport $\frac{\text{poids thyroïdien}}{\text{poids du corps}}$ terminal atteint est de $6,4 \pm 0,4 \times 10^{-4}$ pour la lignée XVII nc soit 3,6 fois le rapport initial, et de $8,59 \pm 0,96 \times 10^{-4}$ pour la sous-lignée XVII nc/ZE, soit 3,2 fois le rapport initial. L'évolution du poids thyroïdien, en corrélation avec la chronicité du traitement au PTU, est représentée par une courbe en S.

2 — Etude de la captation d'iode radioactif au niveau du cou

Les animaux reçoivent, en injection intra-péritonéale, $1 \mu\text{Ci}$ de ^{131}I .

La captation au niveau du cou, évaluée par des mesures externes in vivo, est montrée sur les planches X et XI. Or, lorsque l'on sacrifie l'animal, on s'aperçoit qu'une part importante de la radioactivité mesurée in vivo ne se trouve pas dans la thyroïde ; elle est localisée au niveau des tissus.

Dans la lignée XVII nc par exemple, chez des animaux sacrifiés deux heures après l'injection du traceur radioactif, la radioactivité des lobes thyroïdiens représente $11,45 \pm 2\%$ de la dose injectée, alors que les mesures externes indiquent un pourcentage capté de $26 \pm 1,5\%$ (tableau V et figure 2).

La collimation donne une meilleure approximation de la mesure de la radioactivité thyroïdienne, mais, même dans ce cas, le tiers du pourcentage est encore dû aux tissus de la région du cou. Ainsi, toujours dans la lignée XVII nc, le rapport de la radioactivité mesurée in vivo sur la radioactivité réelle des lobes thyroïdiens est de l'ordre de $2,3 \pm 0,4$; il tombe à $1,4 \pm 0,18$ lorsque les mesures sont effectuées avec la collimation.

La rétention d'iode minéral par les tissus et la captation thyroïdienne sont, avant toute analyse chimique, déjà mises en évidence par l'observation du tableau V et de la figure 2 qui mettent en parallèle, dans la lignée XVII nc, les mesures de radioactivité au niveau du cou, faites in vivo, et le pourcentage de traceur réellement fixé dans les lobes thyroïdiens.

Les mesures externes in vivo représentées sur les planches X et XI n'ont pas été poursuivies au-delà de cinq jours après l'injection du traceur, mais l'observation des courbes de décroissance semble montrer alors une radioactivité assez stable, de l'ordre de 10 % de la dose injectée.

• • • •

COURBES DE LA RÉTENTION DE RADIOIODE AU NIVEAU DU COU ET DES LOBES THYROÏDIENS,
CHEZ L'ANIMAL NOURRI AU RÉGIME PAUVRE EN IODE ET TRAITÉ DE FAÇON CHRONIQUE AU PTU.

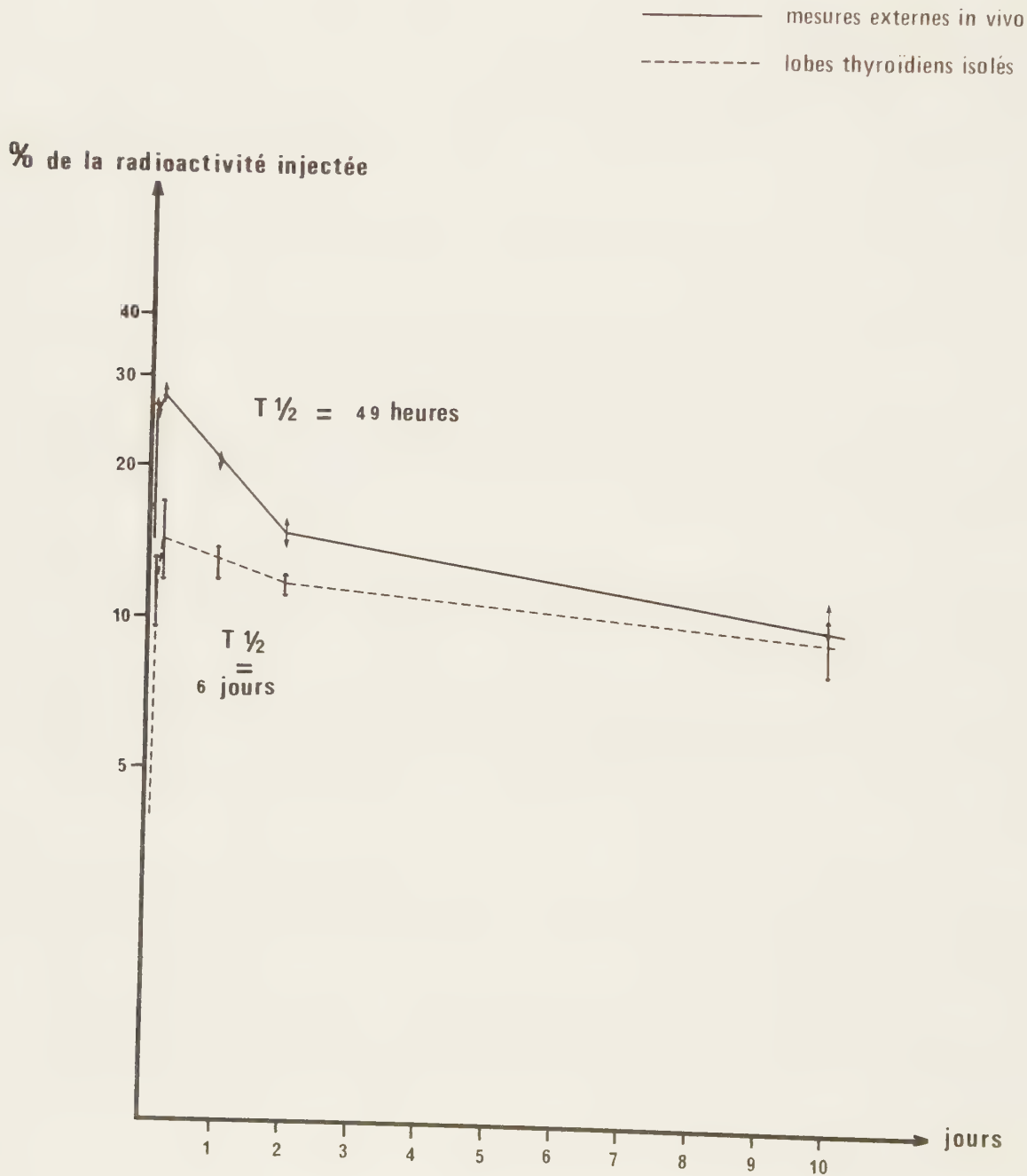


TABLEAU V

Heures du sacrifice après l'injection du traceur	Nombre d'animaux	(A) Pourcentage de la radioactivité mesurée au niveau du cou in vivo	(B) Pourcentage de la radioactivité réellement fixée dans les lobes thyroïdiens	$\frac{(A)}{(B)}$
2 heures	3	26 $\pm$ 1,5 %	11,45 $\pm$ 2 %	2,3
4 heures	4	27,87 $\pm$ 1,35 %	14,47 $\pm$ 2,75 %	2
24 heures	3	20,5 $\pm$ 1,1 %	13 $\pm$ 1,2 %	1,6
48 heures	3	15 $\pm$ 1,1 %	11,8 $\pm$ 0,59 %	1,3

Un argument en faveur de la stabilité de la radioactivité mesurée au niveau du cou plusieurs jours après l'injection du traceur est apportée par l'examen de quatre animaux XVII nc sacrifiés dix jours après l'injection de radioiode : la captation au niveau du cou est égale à $9,85 \pm 1,56$ % du traceur, la fixation réelle des lobes thyroïdiens est de $9,14 \pm 1,3$ %.

Les mesures externes in vivo semblent donc être le reflet, plusieurs jours après l'injection d'isotope, de la seule activité thyroïdienne ; le pourcentage important de la radioactivité existant encore dix jours après l'injection montre nettement la lenteur du métabolisme de l'iode dans une thyroïde sous traitement chronique au PTU.

Comme la radioactivité thyroïdienne réelle est facilement obtenue en sacrifiant l'animal et en prélevant les lobes thyroïdiens, nous avons préféré établir les mesures de radioactivité sur l'animal entier, sans collimation, ce qui a pour avantage de montrer la captation au niveau du cou, qui diffère selon la souche de souris étudiée et de mettre bien en évidence la grande quantité d'iode restant dans l'organisme traité de façon chronique au PTU.

Aussi les courbes des planches X et XI doivent-elles être vues comme courbes de la radioactivité au niveau du cou, reflétant à la fois la radioactivité de la thyroïde et des tissus, et non comme des courbes de fixation de la glande thyroïde seule.

Elles montrent des radioactivités maximales de même ordre - 26 à 30% - dans les deux lignées étudiées. Mais alors que ce maximum, chez les XVII nc, est atteint trois à cinq heures après l'injection (planche X), chez les C 57 bl, la radioactivité thyroïdienne continue à monter légèrement jusqu'à la 28e heure (planche XI).

Les vitesses de décroissance thyroïdienne, de 52 à 58 heures chez les XVII nc (planche X) et de 32 heures chez les C 57 bl (planche XI), sont très ralenties en comparaison de celles des traitements de courte durées au goitrogène.

Nous reverrons ce problème plus en détail dans la deuxième partie de cette thèse (chapitre VI) où nous montrerons que ce phénomène se confirme avec le régime de carence iodée.

3 — Rétention d'iode dans l'estomac

Comme dans le traitement de courte durée au PTU, l'estomac concentre également de grandes quantités d'iode radioactif ; les captations maximales de radioiode - 29 à 41 % -, plus précoces qu'au niveau thyroïdien puisque survenant deux heures après l'injection du traceur, y sont aussi toujours plus importantes et les courbes de décroissance stomacale sont plus lentes sous traitement chronique que sous traitement aigu au PTU : cf planches XII et XIII.

Cette radioactivité maximale précoce de l'estomac se retrouve, sous traitement chronique au PTU, comme sous traitement aigu ; il n'y a pas de raison en effet que la chronicité de l'administration du goitrogène change la dynamique du pompage stomacal. En revanche, les radioactivités thyroïdiennes maximales plus tardives sont le reflet de la fixation du traceur par la glande. Enfin, les radioactivités plus élevées à la fois aux niveaux thyroïdien et stomacal peuvent, en partie, être dues au ralentissement de l'élimination rénale. Nous reprendrons l'étude de ce problème au chapitre V et dans la seconde partie de cette thèse, au cours du chapitre VI, avec le régime de carence iodée.

Des mesures plus précises de la lignée C 57 bl ont été réalisées au moyen de la collimation, ce qui permet une meilleure analyse des différents organes : cf planche XIV. On remarque alors que la courbe de décroissance stomacale, comme c'est le cas dans la lignée XVII nc (planche XII), est plus rapide que celle de la région du cou. Il semble également que l'on retrouve, chez les animaux traités au PTU, les variations de périodes biologiques dans une même lignée que nous avons constatées chez l'animal nourri avec le seul régime pauvre en iode, sans goitrogène - cf planche XIV. Chez les C 57 bl, la vitesse de décroissance au niveau du cou, de 12 heures en février 1967 pour des animaux depuis quatre mois au PTU, passe à 36 heures en janvier 1968, trois mois après le début du traitement.

4 — Hémi-thyroïdectomie

Six mâles XVII nc ont été hémi-thyroïdectomisés et soumis, le lendemain de l'opération, de façon chronique au PTU - dans le but de favoriser l'hypertrophie du lobe thyroïdien restant en place. Le sacrifice est effectué neuf mois et demi plus tard : le lobe thyroïdien restant est turgescent et rouge.

Le rapport $\frac{\text{poids du lobe restant}}{\text{poids du corps}}$ est de $3,14 \pm 0,04 \times 10^{-4}$; lorsque l'on multiplie par 2 ce rapport pour observer où il se placerait sur la courbe d'hypertrophie thyroïdienne en fonction de la durée du traitement au PTU (planche IX), on constate que le chiffre obtenu - $6,28 \pm 0,08 \times 10^{-4}$ - se situe exactement sur la courbe établie avec les XVII nc à thyroïde intacte soumis au traitement chronique au PTU.

L'hémi-thyroïdectomie ne semble pas avoir favorisé l'hypertrophie compensatrice du lobe restant.

Pour observer si l'hémi-thyroïdectomie induit une fixation plus importante du traceur radioactif que celle du témoin, ces animaux ont reçu, six mois après l'opération, 0,8 μ c de 131 I en injection intra-péritonéale : cf planche XII.

Le pourcentage de radioactivité mesuré au niveau du cou, de $50 \pm 2 \%$, est maximal moins d'une heure après l'injection, comme le pourcentage de radioactivité mesuré au niveau de l'estomac, égal à $60,2 \pm 1 \%$. (La souris étant un petit animal, l'on mesure à chaque niveau une partie de la radioactivité du corps entier).

Les captations de radioiode au niveau du cou et de l'estomac sont constamment plus élevées chez ces animaux que chez leurs témoins à thyroïde intacte et les vitesses de décroissance accélérées. Ainsi, la radioactivité mesurée au niveau du cou représente $44,8 \pm 3,1 \%$ du traceur deux heures après l'injection et $38,8 \pm 1,2 \%$ au bout de quatre heures ; elle atteint encore $29 \pm 1,1 \%$ à la 24^e heure et $17,8 \pm 0,4 \%$ 48 heures plus tard ; la vitesse de décroissance est égale à 14 heures.

L'on retrouve la relation montrée au chapitre II chez l'animal recevant une alimentation pauvre en iode, sans PTU, indiquant qu'à des fixations importantes du radioiode injecté correspondent des vitesses de décroissance rapides. L'hémi-thyroïdectomie semble stimuler l'activité du lobe restant.

5 — Etude de la radioactivité plasmatique

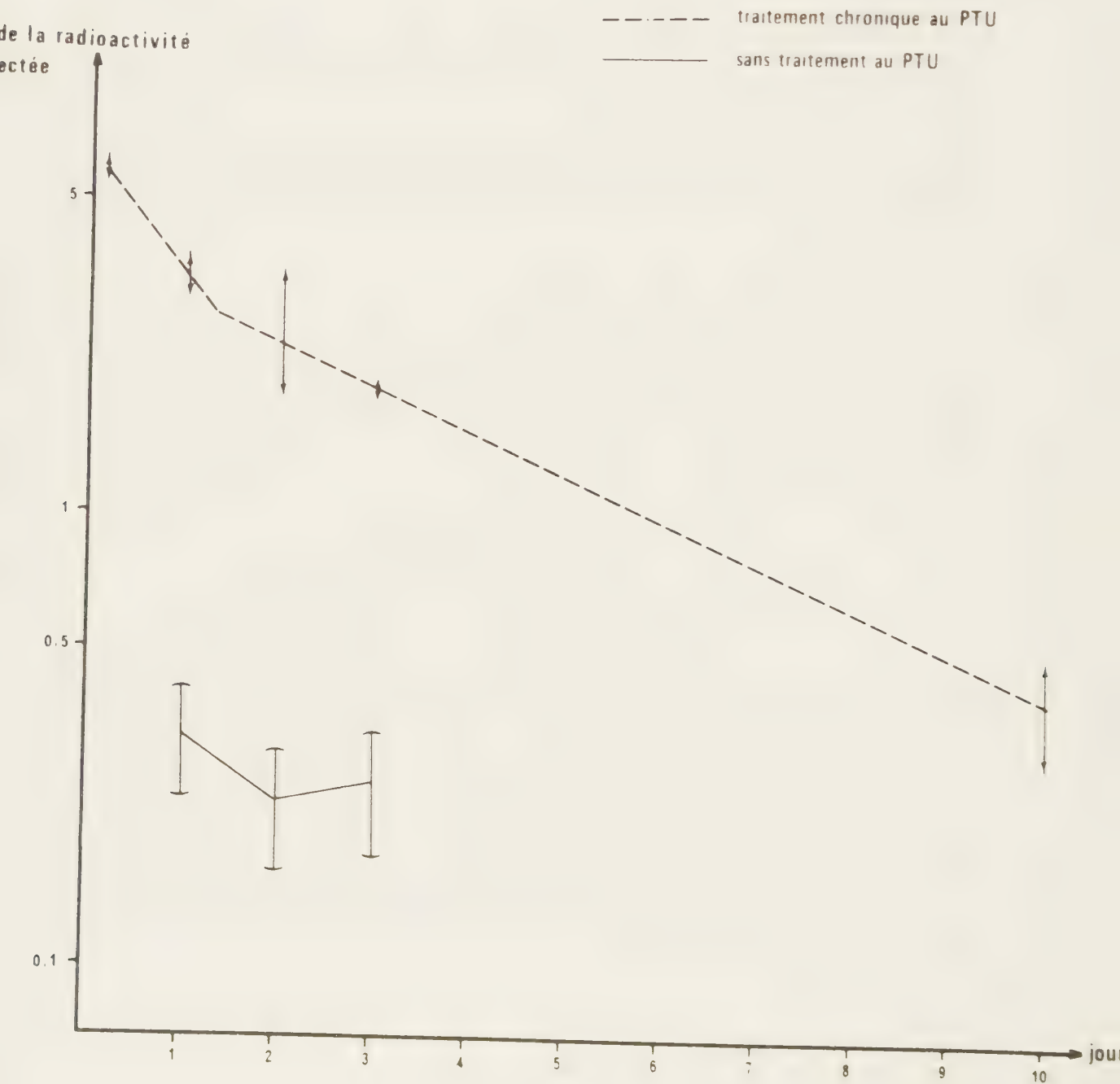
La radioactivité du millilitre de sérum a été calculée en pourcentage de la radioactivité totale injectée, chez l'animal de la lignée XVII nc nourri au régime pauvre en iode, traité de façon chronique au PTU ou ne recevant pas de goitrogène (tableau VI et figure 3).

TABLEAU VI
RADIOACTIVITE DU MILLILITRE DE SERUM,
EN POURCENTAGE DE LA RADIOACTIVITE INJECTEE,
CHEZ L'ANIMAL XVII nc NOURRI AU REGIME PAUVRE EN IODE,
TRAITE OU NON DE FAÇON CHRONIQUE AU PTU

	3 heures après l'injection	24 heures après l'injection	48 heures après l'injection	3 jours après l'injection	10 jours après l'injection
Traitement chronique au PTU	$5,77 \pm 0,48 \%$ (4 animaux)	$3,34 \pm 0,42 \%$ (4 animaux)	$2,65 \pm 0,86 \%$ (4 animaux)	1,79 et 2 % (2 animaux)	$0,39 \pm 0,11 \%$ (4 animaux)
Témoins sans PTU		$0,32 \pm 0,09 \%$ (4 animaux)	$0,23 \pm 0,07 \%$ (4 animaux)	$0,25 \pm 0,08 \%$ (4 animaux)	

Ces données montrent que la radioactivité plasmatique décroît dix fois plus lentement chez l'animal traité de façon chronique au PTU que chez le témoin non soumis au goitrogène.

POURCENTAGE DE LA RADIOACTIVITÉ INJECTÉE, PAR MILLILITRE DE SÉRUM, CHEZ L'ANIMAL
NOURRI AU RÉGIME PAUVRE EN IODE, TRAITÉ DE FAÇON CHRONIQUE AU PTU OU NON SOUMIS
AU GOITROGÈNE



Nous verrons, dans le chapitre VI avec le régime de carence iodée, que cette différence dans les vitesses de décroissance plasmatique se retrouve, non plus entre les animaux soumis au traitement chronique au PTU et les témoins sans goitrogène - car chez ces derniers l'iode minéral disparaît très rapidement épuisé, par la thyroïde -, mais entre les animaux traités de façon chronique et aiguë au PTU.

6 – Etude de la radioactivité des tissus, au niveau du cou

Nous la déduisons par simple différence entre la radioactivité réelle de la glande thyroïde et la mesure de captation au niveau thyroïdien effectuée *in vivo*, au moyen des mesures externes. Elle est portée sur la figure 5, chapitre V, parce que nous devons la comparer avec l'une des fractions chimiques de la radioactivité thyroïdienne et de la radioactivité plasmatique, et nous verrons, dans la discussion, les conclusions qu'elle nous permet de tirer.

7 – Conclusion

Après une modification brutale du fonctionnement thyroïdien traduite par une fixation réelle très faible par la glande du radioiode injecté - $2,44 \pm 0,48$ % quatre heures après l'injection du traceur - et par une décroissance très rapide de la radioactivité sous traitement aigu au goitrogène, on constate une reprise d'activité de la glande thyroïde lors du traitement chronique au PTU : la thyroïde concentre le radioiode - $14,47 \pm 2,75$ % dans les lobes quatre heures après l'injection de l'isotope - et le retient longtemps.

Nous verrons, dans la deuxième série d'expériences faites avec le régime carencé en iode, l'accentuation de l'ensemble de ces phénomènes dans des conditions qui permettent un état de stimulation supérieure de la glande.

CHAPITRE V

ETUDE CHIMIQUE DU METABOLISME IODÉ, CHEZ L'ANIMAL SOUMIS A L'ANTITHYROÏDIEN, ET NOURRI AU REGIME PAUVRE EN IODE

TRAITEMENT AIGU AU PTU

Analyses chromatographiques

Un très petit nombre* de chromatographies d'extraits thyroïdiens bruts ou hydrolysés a été pratiqué ; nous ne les mentionnons que pour montrer la présence non négligeable de précurseurs dans l'hydrolysate aux premières heures après l'injection.

Les animaux reçoivent 21 μ c de 125 I, par voie intra-péritonéale.

TABLEAU VII
CHROMATOGRAPHIE D'EXTRAITS THYROÏDIENS,
CHEZ L'ANIMAL NOURRI AU REGIME PAUVRE EN IODE,
TRAITE DE FACON AIGUE AU PTU (EN INGESTION)

a = en pourcentage du chromatogramme.

b = en pourcentage de la radioactivité injectée.

Souche	Heure du sacrifice après l'injection du traceur	Nature de l'extrait thyroïdien et nombre d'animaux	Origine	Iodure	MIT	DIT	$\frac{MIT}{DIT}$
XVII nc	4 heures	Brut (2 animaux)	4,85 et 18,2 %	71,8 et 91,7 %			
		Hydrolysé (2 animaux) a b	0,1 et 0,4 %	78 et 95 %	3,5 et 6,3 % 0,06 et 0,21 %	0,59 et 5,28 % 0,01 et 0,18 %	1,16 et 5,52
C 57 bl	24 heures	Hydrolysé (2 animaux) a b	0,13 et 2,63 %	7,8 et 8,2 %	69,9 et 77,9 % 0,04 et 0,09 %	10,4 et 11,5 % 0,007 et 0,01 %	6,18 et 7,2
XVII nc	48 heures	Brut (2 animaux)	93,1 et 95,7 %	1,2 et 3,9 %			
		Hydrolysé (2 animaux) a b	0,23 et 0,34 %	5,4 et 6,7 %	74 et 76 % 0,5 et 0,68 %	14,4 et 17,1 % 0,12 et 0,13 %	4,64 et 5,04

* Voir deuxième partie de cette thèse - chapitre VI - où, avec le régime carencé en iode, l'examen d'un grand nombre d'animaux a été pratiqué, chez lesquels ces données sont confirmées

La quantité importante d'iode minéral, existant dans les heures qui suivent l'injection du traceur, est conforme à ce qui est décrit dans la littérature. En revanche, dans tous les cas étudiés, et quelle que soit l'heure du sacrifice après l'injection de l'isotope, nous trouvons les deux précurseurs : MIT et DIT (tableau VII). Leur pourcentage prédomine dans l'extrait thyroïdien au bout de 24 ou 48 heures, malgré l'ingestion continue de goitrogène. Dans la seconde série d'expérience avec le régime de carence iodée, ce phénomène se vérifie alors que le PTU est administré en injections, de façon continue ; il ne semble donc pas que cet important pourcentage d'acides aminés soit imputable à une action insuffisante du goitrogène.

La quantité de précurseurs, exprimée non plus en pourcentage du chromatogramme mais en pourcentage de la radioactivité injectée, est négligeable 4 heures et 24 heures après l'injection du traceur (tableau VII) ; même la 48^e heure, les précurseurs représentent moins de 1 % du radioiode administré, ce qui montre une organification très faible, presque inexistante.

Il semble bien que cette présence constante des deux acides aminés MIT et DIT soit due à la faible teneur en iode du régime alimentaire. En effet, chez l'animal nourri avec un régime banal - notre régime riche en iode - traité de façon aiguë au PTU, nous avons retrouvé (chapitre III) les données classiques montrant une grande quantité d'iode minéral et un pourcentage quasi-inexistant de précurseurs MIT et DIT par blocage thyroïdien.

Nous verrons, au cours du chapitre VI, l'augmentation significative des acides aminés iodurés dans l'extrait thyroïdien et même la présence de thyronines dans l'hydrolysât de la glande dès les premières heures suivant l'injection du traceur, chez l'animal nourri avec une alimentation carencée en iode et soumis à un traitement aigu au PTU.

TRAITEMENT CHRONIQUE AU PTU

1 — Protocole expérimental

Des électrophorèses ont tout d'abord été effectuées sur le sérum, chez des animaux des deux lignées soumis depuis plusieurs mois à un traitement chronique au PTU (depuis huit à neuf mois pour les XVII^{nc} et trois à cinq mois pour les C 57 bl), puis sur l'extrait thyroïdien brut - non hydrolysé - dans le but de déterminer l'aptitude de leur thyroïde à métaboliser l'iode, en évaluant la quantité d'iode organifiée, c'est-à-dire réellement liée aux protéines. Ensuite l'analyse chromatographique de l'extrait thyroïdien hydrolysé fut pratiquée.

Les animaux de la lignée XVII^{nc} sont sacrifiés de trois heures à dix jours après l'injection intrapéritonéale de 16 μ c du traceur radioactif et ceux de la lignée C 57 bl 24 ou 48 heures plus tard.

2 — Electrophorèse du sérum

Le tableau VIII donne les pourcentages des trois fractions : iode minéral, méthanol-solubles et iodo-protéines du sérum pour les deux lignées étudiées.

La souche C 57 bl n'a pratiquement que de l'iode inorganique aussi bien 24 heures que 48 heures après l'injection du traceur. La fraction méthanol-soluble qui contient les hormones, lorsqu'elles existent, est inférieure à 1 % du total.

TABLEAU VIII

ELECTROPHORESE DU SERUM, CHEZ L'ANIMAL NOURRI AU REGIME PAUVRE EN IODE, ET TRAITE DE FACON CHRONIQUE AU PTU

a = en pourcentage de la radioactivité totale de la bande b = en pourcentage de la radioactivité injectée par ml de sérum.

Souche			3 heures après l'injection	24 heures après l'injection	48 heures après l'injection	3 jours après l'injection	10 jours après l'injection
XVII nc			4 animaux	4 animaux	4 animaux	2 animaux	4 animaux
	Iode minéral	a	99,03 ± 0,43 %	97,98 ± 0,97 %	79,99 ± 1,83 %	64,87 et 64,94 %	13,05 ± 4,8 %
		b	5,72 ± 0,45 %	3,24 ± 0,37 %	2,08 ± 0,62 %	1,16 et 1,31 %	0,05 ± 0,02 %
	Méthanol-solubles	a	0,46 ± 0,29 %	1,29 ± 0,67 %	11,08 ± 2,9 %	23,42 et 24,65 %	46,42 ± 9,9 %
		b	0,02 ± 0,01 %	0,07 ± 0,03 %	0,37 ± 0,19 %	0,44 et 0,46 %	0,18 ± 0,05 %
	Protéines iodées	a	0,53 ± 0,25 %	0,73 ± 0,29 %	8,95 ± 2,37 %	10,41 et 11,71 %	40,53 ± 10,5 %
		b	0,03 ± 0,01 %	0,03 ± 0,01 %	0,19 ± 0,06 %	0,21 et 0,23 %	0,16 ± 0,05 %
	* sans PTU			4 animaux	4 animaux	4 animaux	
		Iode minéral					
		a		47,75 ± 8,79 %	34 ± 3,96 %	39,67 ± 4,62 %	
		b		0,15 ± 0,04 %	0,06 ± 0,02 %	0,1 ± 0,04 %	
		Méthanol-solubles					
		a		41,75 ± 10 %	43,25 ± 3,06 %	47 ± 3,6 %	
C 57 bl				2 animaux	5 animaux		
	Iode minéral	a		98,1 % et 100 %	96,91 ± 2,25 %		
		b		4,23 % et 5,37 %	0,47 ± 0,09 %		
	Méthanol-solubles	a		0 % et 1,9 %	0,63 ± 0,2 %		
		b		0 % et 0,1 %	0,003 ± 0,001 %		
	Protéines iodées	a		0	2,45 ± 2,12 %		
		b		0	0,02 ± 0,019 %		
	* sans PTU			3 animaux	3 animaux	3 animaux	
	Iode minéral	a		32 ± 8,8 %	31 ± 10,2 %	29 ± 9,5 %	
		b		0,08 ± 0,02 %	0,1 ± 0,03 %	0,1 ± 0,03 %	
	Méthanol-solubles	a		60 ± 8,5 %	61 ± 7,5 %	57 ± 12 %	
		b		0,17 ± 0,04 %	0,22 ± 0,06 %	0,26 ± 0,11 %	
	Protéines iodées	a		8,3 ± 0,33 %	8 ± 3 %	14 ± 4,7 %	
		b		0,02 ± 0,005 %	0,03 ± 0,01 %	0,05 ± 0,002 %	

* Les électrophorèses sériques de l'animal témoin non soumis au goitrogène sont données à titre de comparaison.

FIGURE 4

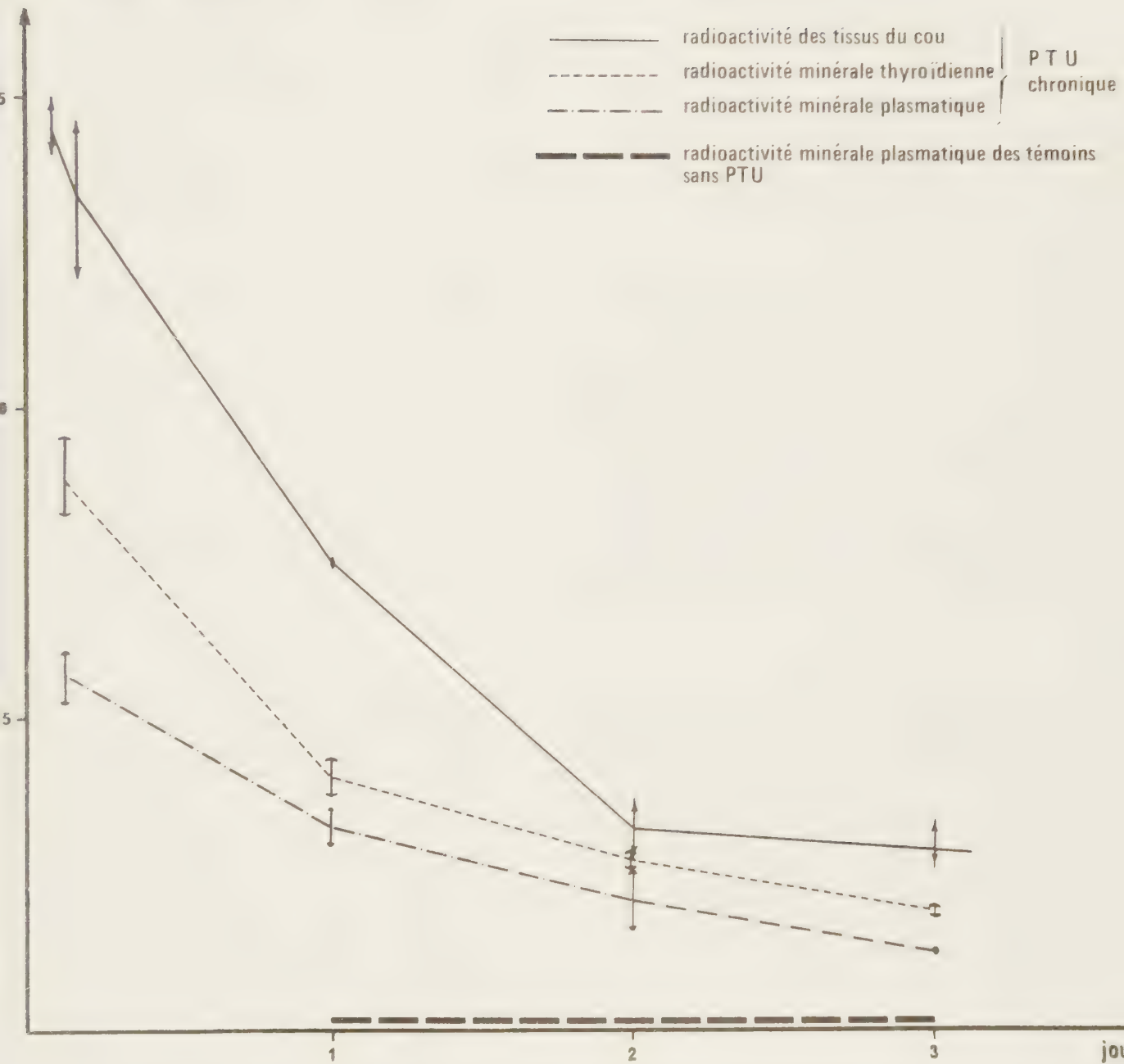
RADIOACTIVITÉ DES MÉTHANOSOLUBLES SÉRIQUES, EN POURCENTAG
DE LA RADIOACTIVITÉ INJECTÉE, CHEZ L'ANIMAL NOURRI AU RÉGIM
PAUVRE EN IODE, TRAITÉ DE FAÇON CHRONIQUE AU PTU OU NON
SOU MIS AU GOITROGÈNE.

----- Animal témoin non traité au PTU.
----- Animal traité de façon chronique au PTU.



FIGURE 5
 . - - - .

la radioactivité injectée



Cette fraction n'est pas négligeable dans la lignée XVII nc ; 48 heures après l'injection, elle représente $11,08 \pm 2,9$ % du total et atteint $46,4 \pm 9,9$ % au bout de dix jours. Exprimée en pourcentage de la radioactivité du sérum total, cette fraction est supérieure chez l'animal non traité au PTU comparé à celui soumis de façon chronique au goitrogène. Mais exprimés en pourcentage de la radioactivité injectée, les méthanosolubles sont alors significativement plus élevés chez l'animal recevant un traitement chronique au PTU comparé au témoin sans goitrogène (figure 4). Cette contradiction apparente n'est que le reflet de l'élévation également importante d'une autre fraction, celle de l'iode inorganique ; à la 48e heure, l'iode minéral sérique correspond à 2 % de la dose injectée par millilitre, chez l'animal traité de façon chronique au goitrogène, alors qu'il n'est que de 0,06 % chez le témoin sans PTU.

Les radioactivités minérales sériques de l'animal recevant un traitement chronique au PTU, exprimées en pourcentage de la radioactivité injectée, sont tracées sur la figure 5, comme celles de l'animal témoin non traité au PTU, portées en référence. Quant aux différences des fractions méthanosolubles, nous les reverrons dans la partie discussion.

3 — Electrophorèse des extraits thyroïdiens bruts (non hydrolysés) (tableau IX) et quantité d'iode organifiée

L'analyse électrophorétique quantitative d'un extrait thyroïdien d'animal témoin non traité au PTU montre un pourcentage de l'ordre de 5 à 6 % de la radioactivité totale sous forme d'iode inorganique. De plus, chez l'animal de la souche C 57 bl, une faible fraction du total, de l'ordre de 5 à 8 %, est soluble au méthanol acide, le reste étant lié aux protéines. Dans la lignée XVII nc toutefois, le pourcentage de méthanosolubles, même avant traitement au PTU, dépasse 10 %.

Chez les animaux traités de façon aiguë au PTU, nous n'avons pas fait d'analyse électrophorétique de l'extrait thyroïdien brut mais la chromatographie a montré un pourcentage d'iode inorganique de l'ordre de 80 % (tableau VII).

Lignée XVII nc

Après traitement chronique au PTU, le pourcentage d'iode minéral diminue en comparaison de sa valeur sous PTU aigu, tout en restant une fraction importante de la radioactivité thyroïdienne. Trois heures après l'injection, les deux tiers de la radioactivité totale de l'extrait thyroïdien - $68,7 \pm 5,3$ % - sont sous forme d'iode minéral. Même à la 24e heure, le tiers de la radioactivité thyroïdienne - $30,9 \pm 2,09$ % - est sous forme inorganique. L'iode minéral, qui représente le quart de la radioactivité totale de l'extrait thyroïdien 48 heures après l'injection de radioiode, se trouve encore en quantité notable au bout de dix jours - $11,92 \pm 1,52$ %.

La quantité d'iode minéral intra-thyroïdien, exprimée en pourcentage de la radioactivité injectée, a été portée sur la figure 5 où sont tracées également, pour l'animal traité de façon chronique au PTU, les courbes de radioactivité minérale sérique et de radioactivité au niveau des tissus du cou.

TABLEAU IX

ELECTROPHORESES DES EXTRAITS THYROIDIENS BRUTS (NON HYDROLYSES),
CHEZ DES ANIMAUX NOURRIS AU REGIME PAUVRE EN IODE,
SOUJES A UN TRAITEMENT CHRONIQUE AU PTU

Souche		3 heures après l'injection	24 heures après l'injection	48 heures après l'injection	3 jours après l'injection	10 jours après l'injection
		4 animaux	3 animaux	4 animaux	4 animaux	4 animaux
XVII bc avec PTU	Iode minéral	68,74 ± 5,3 %	30,90 ± 2,09 %	22,34 ± 5,2 %	16,28 ± 5,71 %	11,92 ± 1,52 %
	Méthanosolubles	5,2 ± 0,27 %	6,98 ± 0,43 %	25,44 ± 6,5 %	22,76 ± 7,79 %	10,06 ± 1,63 %
	Protéines iodées	26,06 ± 5,22 %	62,12 ± 2,50 %	52,21 ± 6,84 %	60,96 ± 8,1 %	78,02 ± 2,72 %
XVII bc • sans PTU	Iode minéral		5 animaux 4,6 ± 0,6 %			
	Méthanosolubles		13,5 ± 2,23 %			
	Protéines iodées		81,7 ± 2,46 %			
C 57 bl avec PTU	Iode minéral		3 animaux 58,80 ± 3,24 %	5 animaux 18,18 ± 1,57 %		
	Méthanosolubles		0,61 ± 0,09 %	7,01 ± 2,17 %		
	Protéines iodées		40,59 ± 3,33 %	74,80 ± 0,91 %		
C 57 bl sans PTU	Iode minéral		3 animaux 5,9 ± 0,96 %			
	Méthanosolubles		6,5 ± 1,6 %			
	Protéines iodées		87,6 ± 0,67 %			

* Les électrophorèses de l'extrait thyroïdien brut du témoin non soumis au goitrogène sont données à titre de comparaison.

La fraction méthanosoluble augmente sensiblement avec le temps. Nous revenons dans la partie discussion sur les caractéristiques de cette fraction.

Lignée C 57 bl

Les observations faites avec la lignée précédente se retrouvent ici, pour ce qui est du taux d'iode inorganique : 58,8 ± 3,24 %, 24 heures après l'injection, et 18,18 ± 1,57 % au bout de 48 heures. Le taux de méthanosolubles est plus faible que celui des témoins.

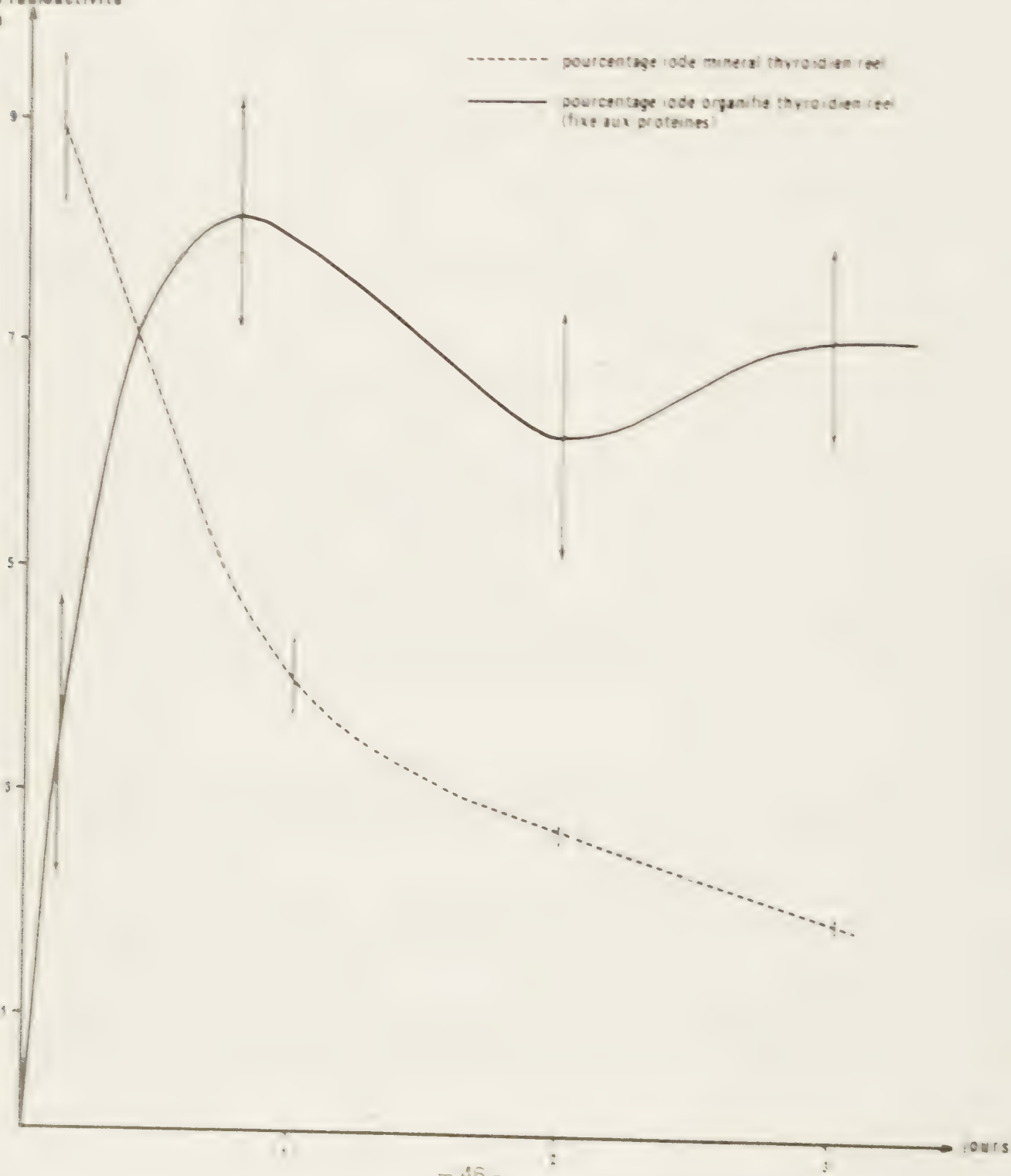
Quantité d'iode organifiée

L'électrophorèse de l'extrait thyroïdien brut montre que "la reprise de l'activité thyroïdienne" mise en évidence par les courbes de mesures externes de radioactivité, n'est que partielle.

La confrontation de la radioactivité réelle des seuls lobes thyroïdiens prélevés au moment du sacrifice (tableau V et figure 2) et les données chimiques (tableau IX) montre en effet que sur les quelques 13 % de la dose injectée trouvés dans la glande, seuls 3,37 %

POURCENTAGE DES DIFFERENTES FRACTIONS IODEES DANS LA GLANDE THYROÏDE DE L'ANIMAL
NOURRI AU REGIME PAUVRE EN IODE ET TRAITE DE FACON CHRONIQUE AU PTU

de la radioactivité
ctée



(12,96% x 0,26) sont organifiés à la troisième heure ; à la 24e heure, l'organification représente 8,06 % (13 % x 0,62) du radioiode injecté. Ces données sont portées sur la figure 6, comme celles de l'iode minéral intra-thyroïdien, exprimées en pourcentage de la radioactivité injectée et calculées de la même manière.

4 — Rapport T/S

L'important pourcentage d'iode inorganique restant dans la thyroïde trois heures après l'injection du traceur nous a conduit à calculer le rapport T/S qui mesure le pouvoir de concentration de l'iode minéral par la glande.

Le calcul de ce rapport n'aurait pas eu sa place, normalement, dans ce chapitre, puisqu'il s'agit habituellement d'une mesure physiologique et non chimique. Nous l'avons placé ici car nous avons dû distinguer l'iode inorganique thyroïdien de l'iode organifié.

L'évaluation du rapport T/S porte sur la lignée XVII nc.

Trois heures après l'injection du traceur radioactif, la radioactivité totale du milligramme de tissu thyroïdien est égale à $0,923 \pm 0,191$ % de la dose injectée, ce qui correspond à une radioactivité minérale de $0,634 \pm 0,131$ % ($0,687 \times 0,923 \pm 0,191$ %) tableau IX.

La radioactivité de l'iode minéral du sérum, à la même heure, est de $5,72 \pm 0,45$ % par millilitre (tableau VIII), d'où $0,00572$ % par milligramme de sérum. Le rapport T/S est donc égal à 111, avec des valeurs extrêmes de 95 à 124.

Or, chez quatre animaux nourris pendant vingt-quatre heures avec l'alimentation pauvre en iode enrichie en PTU, le rapport T/S est égal à 141 ± 15 ; les valeurs calculées dans le cas d'un traitement chronique sont donc de même ordre que celles trouvées dans le traitement aigu et nous verrons, dans la discussion de la deuxième partie de cette thèse, qu'elles sont également de même ordre que celles mesurées soit avec le régime riche en iode - chapitre III - soit avec le régime de carence iodée - chapitre VI.

5 — Chromatographie des extraits thyroïdiens hydrolysés (tableau X)

Après hydrolyse, on retrouve toujours, bien entendu, le pourcentage d'iode minéral mesuré avant hydrolyse par électrophorèse de l'extrait thyroïdien brut.

En revanche, les iodoprotéines ont été décomposées en acides aminés iodés avec une très forte prédominance de la MIT ; le pourcentage de la DIT augmente avec le temps.

Lignée XVII nc

Trois heures après l'injection du traceur radioactif, il y a 29 % d'acides aminés se répartissant en 9/10 de MIT et 1/10 de DIT ; des taches radioactives situées à l'emplacement des thyronines ont été trouvées dans l'extrait thyroïdien de trois animaux sur quatre

TABEAU X
CHROMATOGRAPHIE DES EXTRAITS THYROÏDIENS HYDROLYSÉS
CHEZ L'ANIMAL NOURRI AU REGIME PAUVRE EN IODE
ET TRAITE DE FAÇON CHRONIQUE AU PTU

Souche		3 heures après injection	24 heures après injection	48 heures après injection	3 jours après injection
XVII nc		4 animaux	3 animaux		2 animaux
	Iodure	64 ± 5,8 %	35,02 ± 13,2 %		9,3 et 12,1 %
	MIT	25,6 ± 5,3 %	46,15 ± 9,1 %		56 et 59,3 %
	DIT	3,45 ± 1,06 %	9,12 ± 4,4 %		13,62 et 17,55 %
	Thyronines				3,27 et 5,72 %
	MIT/DIT	7,42	5,06		3,76
	<u>Thyronines</u> acides aminés				4,56 et 7,63 %
	T ₃ /T ₄				0,81
			4 animaux		9 animaux
	MIT/DIT		0,56 ± 0,02		0,66 ± 0,03
sans PTU	<u>Thyronines</u> acides aminés		11,36 ± 0,41 %		13,71 ± 1,03 %
	T ₃ /T ₄		0,18 ± 0,01		0,17 ± 0,03
C 57 bl				5 animaux	
	Iodure			17,6 ± 2,29 %	
	MIT			66,66 ± 2,75 %	
	DIT			8,2 ± 1,18 %	
	MIT/DIT			8,13	
			6 animaux		12 animaux
	MIT/DIT		0,88 ± 0,06		0,90 ± 0,02
	<u>Thyronines</u> acides aminés		10,66 ± 1,55 %		17,15 ± 2,3 %
	T ₃ /T ₄		0,18 ± 0,02		0,15 ± 0,01

• Le rapport est donné pour la comparaison avec le même rapport chez les animaux témoins, non traités au PTU.

mais ce n'est que chez un seul animal qu'elles ont été mises en évidence dans les deux solvants utilisés; en pourcentage du chromatogramme, elles représentent respectivement 4,03 %, 2,68 % et 1,15 %. Les précurseurs atteignent 55 % dont 8/10 de MIT et 2/10 de DIT au bout de 24 heures.

Trois jours après l'injection de radioiode, les acides aminés représentent 73 % de la radioactivité totale, dont 8/10 sont dus à la MIT et 2/10 à la DIT. Le pourcentage de DIT augmente sensiblement entre la 3e et la 24e heure aux dépens de la MIT, pour ne plus guère varier par la suite. On note alors la présence de taches dans la région des thyronines sur les chromatogrammes effectués dans les deux solvants, qui représentent 3,3 % et 5,7 % de la radioactivité totale de l'extrait thyroïdien hydrolysé : probabilité donc de présence d'hormones, mais non point certitude, puisque la faible radioactivité n'a pas permis de faire une chromatographie à double dimension.

Lignée C 57 bl

Le pourcentage de précurseurs, à la 48e heure, est de 75 % ; la proportion respective des acides aminés iodurés diffère de la lignée précédente par une plus faible quantité de DIT : 9/10 de MIT et 1/10 de DIT.

Il n'y a pas de thyronines.

6 — Ralentissement de l'oxydation de l'iodure de potassium par le PTU

Le ralentissement de l'organification de l'iode sous traitement chronique au PTU, que montrent nos expériences, plaide en faveur d'un mécanisme simple d'action, celui là même avancé par Pitt-Rivers en 1950 (83) : inhibition de l'oxydation de l'iode minéral en l'absence de tout enzyme. Bien que l'inhibition de peroxydases, comme mode d'action probable du PTU, ait été envisagée (56 - 108 - 81 - 29 - 7a), nous avons testé l'effet du goitrogène sur l'oxydation de l'iode en I_2 in vitro, en absence d'enzymes, en milieu acide.

Des solutions d'iodure de potassium, dans de l'acide chlorhydrique N, à la concentration de 0,3 %, 0,6 % et 1,2 % développent, lentement, la couleur jaune d' I_2 par oxydation de l'iodure.

Le PTU, à la concentration de 0,65 mg/ml, inhibe pendant vingt heures l'oxydation de la solution à 0,3 % et ralentit celle des solutions à 0,6 % et 1,2 %.

Le ralentissement de l'oxydation de l'iodure de potassium par le PTU dans cette petite manipulation in vitro, expliquerait la lenteur de l'organification de l'iode sous PTU, c'est-à-dire la persistance de pourcentages très élevés d'iode inorganique, 3 48 heures après l'injection du traceur.

Les proportions stoechiométriques d'iode et de PTU, dans notre expérience in vitro, sont choisies de façon à être largement plus favorables à l'oxydation de l'iodure que les concentrations respectives des deux composés calculés in vivo.

La quantité de PTU ingérée quotidiennement par la souris est de 6,75 mg (2,7 grammes de nourriture x 2,5 mg de PTU par gramme) ce qui, pour un animal pesant 25 grammes, donne une concentration du tissu en PTU de l'ordre de 0,27 mg par gramme.

En revanche, l'alimentation contient 0,15 µg d'iode par gramme, soit 0,4 µg ingéré quotidiennement par la souris, d'où 0,016 µg par gramme de tissu. Comme le pouvoir de concentration de l'iode inorganique par la thyroïde est de l'ordre de 110 (voir rapport T/S), le gramme de tissu thyroïdien contient environ 1,6 µg d'iode. Cette concentration de la thyroïde de souris en halogène, de l'ordre de $0,16 \times 10^{-3}$ sous traitement chronique au PTU, est donc de 2.000 fois inférieure à celle de l'expérience in vitro où la concentration en iode la plus faible est égale à 0,3 % ; or, comme dans cette expérience, le PTU inhibe l'oxydation de la solution à 0,3 %, à plus forte raison l'inhibe-t-il dans un tissu où la concentration en iode est 2.000 fois plus faible.

Il n'a pas été tenu compte, dans ce calcul, de la vie moyenne de l'iode minéral et du PTU. La période biologique de l'iode minéral est égale à 18 heures (figures 5 et 6), celle du PTU est de 2 heures (68). Les conditions d'inhibition de l'oxydation de l'iode inorganique par le goitrogène sont donc réduites d'un facteur 9 environ ($18/2$) ce qui détermine en conséquence, in vivo, des conditions 200 fois plus favorables à l'inhibition de l'oxydation de l'iode minéral que celles réalisées dans l'expérience in vitro.

7 – Ioduration au niveau stomacal

La teneur élevée en iode radioactif chez l'animal irradié ayant conduit E. Triantaphyllidis à attribuer à l'estomac un rôle dans l'ioduration des protéines plasmatiques (139), nous avons cherché, par l'électrophorèse, à mettre en évidence ce rôle de l'estomac en ajoutant in vitro au contenu gastrique de souris une dose d'iode radioactif (5 à 10 µCi ^{131}I par tube) et de l'albumine de Lapin, de l'albumine de Boeuf ou de l'eau distillée ; une expérience analogue est effectuée où du PTU in vitro est ajouté, en plus du radioiode et des albumines (tableau XI). Les différents tubes sont incubés pendant 1 heure 30 au bain marie à 38°C.

Les électrophorèses n'ont montré aucune ioduration de l'albumine pour les tubes additionnés in vitro de PTU. Seules les électrophorèses du contenu gastrique additionné d'albumine, sans PTU, ont donné un léger pourcentage de protéines iodées, et il semble que l'albumine de Lapin soit iodurée préférentiellement à l'albumine de Boeuf. L'observation des électrophorèses de contenus gastriques additionnés d'albumine de Lapin montre une augmentation très importante du taux de protéines iodées dans les tubes sans PTU comparés à ceux où le goitrogène a été surajouté - 0,35 % et 0,025 % -, augmentation significative à $p = 0,01$.

Les contenus gastriques incubés, dont le seul agent oxydant est probablement l'acide chlorhydrique, reproduisent exactement notre expérience in vitro du paragraphe précédent ; l'absence de peroxydases dans le contenu gastrique et l'inhibition de l'ioduration par le PTU malgré l'absence vraisemblable d'enzymes, semblent confirmer que le mécanisme d'action du PTU puisse être une simple inhibition d'un phénomène d'oxydation et non pas une inhibition d'enzymes.

TABEAU XI
ELECTROPHORESE DU CONTENU GASTRIQUE DE SOURIS
NOURRIE AU REGIME ALIMENTAIRE PAUVRE EN IODE

		+ H ₂ O	+ Albumine Lapin	+ Albumine Boeuf
SANS PTU (4 animaux)	Iode minéral	98,58 ± 0,25 %	99,16 ± 0,14 %	99,79 ± 0,02 %
	Méthanosolubles	0,39 ± 0,13 %	0,49 ± 0,15 %	0,16 ± 0,02 %
	Protéines iodées	0,03 ± 0,01 %	0,35 ± 0,01 %	0,05 ± 0,01 %
AVEC PTU (4 animaux)	Iode minéral	99,85 ± 0,04 %	99,92 ± 0,02 %	99,93 ± 0,01 %
	Méthanosolubles	0,12 ± 0,01 %	0,05 ± 0,01 %	0,04 ± 0,004 %
	Protéines iodées	0,03 ± 0,02 %	0,025 ± 0,005 %	0,025 ± 0,005 %

Le contenu gastrique pouvant iodurer une albumine étrangère est probablement apte à iodurer les protéines plasmatiques, ce qui rejoindrait l'hypothèse précédemment citée.

Nous avons montré la concentration préférentielle d'iode radioactif au niveau stomacal par les mesures externes de radioactivité, chez l'animal nourri au régime pauvre en iode et traité au PTU et nous avons vérifié, au moment du sacrifice, que c'était bien dans l'estomac que se trouvait le traceur.

Pour déterminer la nature de cet iode, nous avons pratiqué des électrophorèses du contenu et de la paroi gastriques, trois heures et vingt-quatre heures après l'injection du traceur radioactif ; avant que soit effectuée l'analyse électrophorétique, la paroi gastrique, écrasée le plus finement possible au moyen de sable avec de l'eau distillée et le contenu gastrique, additionné également d'eau distillée, sont mis au bain-marie à 38°C pendant 1 heure 30, pour extraire les protéines éventuellement présentes (tableau XII).

TABEAU XII
ELECTROPHORESES DE LA PAROI ET DU CONTENU GASTRIQUES D'ANIMAUX
AU REGIME PAUVRE EN IODE SOUS TRAITEMENT CHRONIQUE AU PTU

Période du sacrifice après l'injection		Paroi gastrique + eau distillée	Contenu gastrique + eau distillée
3 heures (3 animaux)	Iode minéral	99,1 ± 0,12 %	99,28 ± 0,21 %
	Méthanosolubles	0,6 ± 0,31 %	0,23 ± 0,14 %
	Protéines iodées	0,3 ± 0,19 %	0,49 ± 0,2 %
24 heures (5 animaux)	Iode minéral	98,48 ± 0,35 %	97,33 ± 0,84 %
	Méthanosolubles	0,9 ± 0,26 %	1,72 ± 0,81 %
	Protéines iodées	0,62 ± 0,36 %	0,95 ± 0,41 %

Les électrophorèses des parois comme celles des contenus gastriques ne présentent pratiquement que de l'iode minéral, aussi bien trois heures que vingt-quatre heures après l'injection du traceur.

Nous verrons, dans la partie discussion, comment nous pouvons utiliser ces données.

8 — Discussion

Le PTU inhibe donc l'oxydation de l'iode minéral, que ce soit dans les expériences in vitro ou in vivo, au cours du traitement aigu au goitrogène.

Cette inhibition est pratiquement totale lors du traitement aigu donné à l'animal nourri au régime riche en iode (tableau IV, chapitre III). Mais la teneur en halogène du régime alimentaire modifie ces données ; avec l'alimentation pauvre en iode, apparaissent des amino-acides en quantité non négligeable, de l'ordre de 8 % de la radioactivité thyroïdienne (tableau VII). Avec le régime de carence iodée (chapitre VI, tableau XVII), ce phénomène est exacerbé, les précurseurs atteignent 38 % de la radioactivité thyroïdienne et même les iodothyronines sont démontrées.

Une organification thyroïdienne apparaît donc, dans le traitement aigu, chez l'animal nourri avec une alimentation appauvrie en iode.

Chez l'animal nourri au régime pauvre en iode et soumis de façon chronique au PTU, une nette organification thyroïdienne de l'iode a été montrée, ce qui suppose son oxydation ; dès les premières heures après l'injection de radioiode, les précurseurs atteignent 29 % de la radioactivité thyroïdienne (tableau X) ; cela constitue une augmentation considérable en comparaison de ce qui est observé pour l'animal traité de façon aiguë au goitrogène, chez lequel les amino-acides n'atteignent que 8 % de la radioactivité thyroïdienne totale.

Des variations de la sécrétion de TSH peuvent être à l'origine de ces phénomènes.

Dans le cas d'un traitement aigu au PTU avec une alimentation riche en iode, la sécrétion de TSH n'est pas encore modifiée et le blocage de l'organification, dû au goitrogène, est complet.

Toujours dans le cas d'un traitement aigu mais avec une alimentation s'appauvrissant en halogène, la sécrétion de TSH est accrue proportionnellement à la déficience en iode du régime alimentaire et le blocage provoqué par l'anti-thyroïdien est moins complet.

Lorsqu'on passe à un traitement chronique au PTU, un nouveau palier, plus élevé, est atteint pour la sécrétion hypophysaire et l'organification de l'iode reprend ; dans le chapitre suivant, nous montrerons que toutes ces données sont beaucoup plus nettes et démonstratives avec le régime de carence iodée.

Chez l'animal nourri au régime pauvre en iode, l'action du PTU, en traitement aigu ou chronique, a soulevé beaucoup de problèmes qui seront mieux élucidés après étude de ce même goitrogène chez l'animal en carence iodée (chapitre VII) mais que nous pouvons néanmoins commencer à discuter, à la lumière des résultats présents.

Deux faits majeurs semblent ressortir de ces expériences chez l'animal traité de façon chronique au PTU : tout d'abord, une reprise certaine de l'activité thyroïdienne se manifestant par la présence de protéines iodées, qui inclue même la probabilité de présence d'hormone, présence que nous confirmerons chez l'animal en carence iodée ; d'autre part un ralentissement de l'excrétion de l'iode observé non seulement dans la thyroïde mais au niveau des tissus, ou une rétention importante d'iode inorganique est mise en évidence, susceptible d'être le reflet d'un ralentissement de l'élimination rénale. Avec d'autres substances du même type – le 1-méthyl-2-mercaptoimidazole – il a été signalé (48) des cholestases hépatiques dont le mécanisme pourrait être voisin de celui du phénomène que nous rapportons.

En revanche, la "sécrétion" thyroïdienne de l'iode, plus lente chez l'animal traité de façon chronique au PTU que chez celui recevant l'anti-thyroïdien sous forme aiguë, est accélérée en comparaison de celle du témoin non soumis au goitrogène : elle est plus lente que chez l'animal recevant un traitement aigu au PTU car, chez ce dernier, il s'agit en grande partie de sortie pure et simple d'iode minéral ; si elle est plus rapide que chez le témoin non traité au goitrogène, c'est qu'après une longue période de traitement chronique au PTU, la sécrétion très accrue de TSH accélère la protéolyse de la thyroglobuline précédant la sortie des acides aminés. Si l'oxydation de l'iode minéral reste plus lente chez l'animal traité de façon chronique au PTU en comparaison du témoin non soumis au goitrogène, c'est à cause du blocage induit par le PTU lui-même sur cette oxydation ; en revanche, le goitrogène ne peut pas agir sur la protéolyse qui n'est donc soumise qu'à l'effet, accélérant, de la TSH.

Comparaison des courbes de radioactivités thyroïdienne, stomacale et plasmatique

L'observation des courbes de mesures externes de radioactivité au niveau du cou des animaux nourris au régime pauvre en iode, traités de façon chronique au PTU ou non soumis au goitrogène, montre que la décroissance de la radioactivité thyroïdienne chez l'animal témoin commence 48 heures après l'injection du traceur (planches I, II, III) alors qu'à ce temps le tiers de la radioactivité a quitté la glande chez celui traité de façon chronique au goitrogène (planches X et XI) ; quant à l'animal recevant un traitement aigu au PTU, toute radioactivité thyroïdienne a pratiquement disparu deux jours après l'injection du traceur (planches VII et VIII).

La comparaison des courbes de radioactivité stomacale des animaux traités de façon aiguë ou chronique au PTU montre toujours une radioactivité maximale plus précoce et plus importante au niveau de l'estomac qu'au niveau thyroïdien, avec vitesse de décroissance plus rapide pour l'estomac ; de plus, il y a une différence très nette entre les demi-vies de la radioactivité stomacale de l'animal au traitement aigu ou chronique au

goitrogène - T 1-2 - 7 heures, 8 heures, 9 heures et 10 heures sous traitement aigu (planches VII et VIII) et 29 heures, 31 heures et 41 heures sous traitement chronique (planches XII et XIII) - ; ces courbes de radioactivité stomacale semblent refléter la radioactivité du sérum. En effet, la comparaison des courbes stomacales des planches XII, XIII, XIV et de la figure 3 où est représentée la courbe des radioactivités plasmatiques, permet les déductions suivantes : tout d'abord, un parallélisme très constant des courbes de radioactivités plasmatique et stomacale ; comme il a été montré d'autre part que la radioactivité stomacale est constituée, pour sa quasi totalité, d'iode minéral (tableau XII et référence 49), de même que la radioactivité plasmatique (tableau VIII), il semble que l'on puisse conclure que la courbe de radioactivité stomacale de l'animal traité au PTU reflète purement et simplement la radioactivité plasmatique.

La radioactivité plasmatique, exprimée en pourcentage de la radioactivité injectée, décroît dix fois plus lentement chez l'animal traité de façon chronique au PTU que chez le témoin sans goitrogène (tableau VI). Sur la figure 5, nous avons porté, en pourcentage de la radioactivité injectée, les radioactivités minérales sériques de l'animal traité de façon chronique au PTU et du témoin sans goitrogène. L'on observe que la radioactivité minérale sérique de l'animal soumis au PTU est de dix à vingt fois plus importante que celle du témoin, portée en référence ; la comparaison de ces mesures de pourcentage montre nettement l'importance de la radioactivité retenue dans le sérum de l'animal soumis de façon chronique à l'anti-thyroïdien et la lenteur de son élimination, ce qui explique la présence de radioactivité importante au niveau des tissus ; chez l'animal témoin dont la radioactivité minérale plasmatique est très faible et où l'iode ne "traîne" pas dans l'organisme, l'on comprend pourquoi l'on ne trouve pas de radioactivité tissulaire. Au reste, sur la figure 5, sont portées également la courbe de radioactivité des tissus du cou établie par différence entre le pourcentage d'isotope mesuré in vivo et la radioactivité thyroïdienne réelle, chez l'animal traité de façon chronique au PTU, ainsi que celle de la radioactivité minérale thyroïdienne. L'on voit clairement ainsi l'importance de l'iode inorganique restant au niveau des tissus, et le bon parallélisme existant entre ces différentes courbes de radioactivité minérale est intéressant à noter.

Ce ralentissement du métabolisme de l'iode causé par la chronicité du traitement au PTU ne peut provenir que du ralentissement de l'élimination rénale.

Alors que chez l'animal témoin non traité au goitrogène, tout l'iode se trouve fixé au niveau thyroïdien et que chez l'animal recevant un traitement aigu au PTU, le blocage de l'organification induit une disparition rapide de l'iode de l'organisme, la chronicité même du traitement à l'anti-thyroïdien provoque une rétention de l'iode justement par ralentissement de l'élimination rénale qui crée en retour à la fois une

réten-tion tissulaire importante que révèle aussi l'augmentation de la radioactivité stomacale - reflet de la radioactivité plasmatique - ainsi qu'une augmentation de radioactivité thyroïdienne, secondaire à la réten-tion tissulaire.

Mais cette augmentation de radioactivité thyroïdienne n'a pas pour seule cause le ralentissement de l'élimination de l'iode inorganique. Il s'y ajoute une reprise d'activité fonctionnelle, que nous avons pu mettre en évidence au moyen des analyses chimiques et qui ressort clairement de l'observation de la figure 6. La courbe d'organification de la radioactivité thyroïdienne exprimée en pourcentage de la dose injectée, bien que très faible puisqu'elle ne représente que 3,37 % trois heures après l'injection - sur les 27 - 29 % mesurés in vivo (planche X) - et sur les 12,96 % réellement retenus par les seuls lobes thyroïdiens mesurés in vitro (tableau V) - et plafonne à 8% au bout de 24 heures, présente pourtant une allure comparable à celle des témoins, montrant ainsi une reprise réelle de la fixation sous traitement chronique au PTU.

Les mesures de rapports T/S, de même ordre chez l'animal traité de façon aiguë ou chronique au PTU, montrent que ce n'est pas par une augmentation du pouvoir de concentration de l'iode minéral que la thyroïde se remet à fixer l'iode sous traitement chronique au goitrogène.

Les mesures externes de radioactivité thyroïdienne in vivo au niveau du cou correspondent donc à l'iode réellement lié aux protéines thyroïdiennes (iode organifié), à l'iode inorganique intra-thyroïdien rapidement en équilibre avec le sérum (voir rapport T/S) et également à la réten-tion d'iode minéral par les tissus.

Etude des méthanosolubles plasmatiques

La carence iodée du régime alimentaire de base, dans le prochain chapitre, va nous permettre de mettre pleinement en évidence cette reprise du fonctionnement thyroïdien chez l'animal traité de façon chronique au PTU.

En effet, la présence de méthanosolubles sériques en quantité supérieure à celle des témoins, chez l'animal soumis au régime pauvre en iode traité de façon chronique au PTU (tableau VIII et figure 4), pourrait laisser supposer que ces méthanosolubles ne sont pas des hormones bien que, sur les chromatogrammes d'extraits thyroïdiens hydrolysés, la présence de taches radioactives à Rf analogues à ceux des thyronines ait été montrée.

La fraction méthanosoluble sérique, contenant les hormones lorsqu'elles existent, sans être une preuve irréfutable de la présence d'iodothyronines, est un reflet intéressant de l'activité thyroïdienne ; son augmentation avec le temps, en pourcentage de la radioactivité sérique, a été montrée dans la lignée XVII nc (tableau VIII). La présence dans cette fraction d'un pourcentage de la dose injectée analogue à celui des animaux non traités au PTU aurait pu montrer une sécrétion d'hormones de même ordre que pour ces derniers. Mais ce pourcentage est beaucoup plus élevé chez l'animal soumis de façon chronique au PTU comparé à celui non traité au goitrogène (tableau VIII et figure 4).

La fraction méthanosoluble peut contenir, en plus des iodothyronines, des composés nouveaux de petit poids moléculaire qui se rencontrent dans des cas anormaux tels que certains goîtres ; il est possible que la thyroïde de souris, sous traitement chronique au PTU, iodure des composés anormaux méthanosolubles qui seraient, le cas échéant, libérés dans le sérum. Nous reviendrons, au cours du chapitre VII, sur l'existence de ces composés qui se comportent, en électrophorèse, comme des préalbumines (141).

Si nous avons signalé leur présence éventuelle, c'est pour montrer que malgré l'importance de la fraction méthanosoluble sérique qui contient les hormones, quand elles existent, et la mise en évidence, dans l'extrait thyroïdien hydrolysé, de taches radioactives à R_f analogues à ceux des iodothyronines, il ne peut être affirmé avec certitude, chez l'animal nourri au régime pauvre en iode et traité de façon chronique au PTU, que la thyroïde, malgré son aptitude à recouvrer une certaine activité fonctionnelle, synthétise des hormones.

L'absence de thyronines dans les chromatogrammes d'extraits thyroïdiens des animaux de la souche C 57 bl soumis au régime pauvre en iode et traités de façon chronique au PTU est corroborée par le faible pourcentage de méthanosolubles dans le sérum (tableau VIII). La présence de fraction méthanosoluble plasmatique mesurable n'est pas une preuve irréfutable de la présence d'hormones, mais son absence, elle, prouve leur non sécrétion. La seule non détection d'hormones sur les chromatogrammes d'extraits thyroïdiens, en effet, n'aurait pas prouvé une absence de sécrétion, vu les faibles doses de radioiode injectées et le fait que la radioactivité thyroïdienne se distribue entre 7-8 taches dont celles de T₄ et T₃ sont déjà, pour une thyroïde normale, parmi les plus faibles.

Comme il ne semble pas logique de supposer que ces méthanosolubles plasmatiques soient constitués uniquement de composés de petit poids moléculaire, étant donné que leur mise en évidence même a pu se faire grâce au fait qu'ils restent longtemps dans la thyroïde sans être sécrétés (150-141), nous avons repris l'étude de ce problème avec un régime alimentaire de base carence en iode permettant un état de stimulation plus intense de la glande thyroïde.

Dans le chapitre suivant, nous montrons non seulement la présence de thyronines dans la thyroïde de l'animal recevant un traitement chronique au PTU et des méthanosolubles plasmatiques dont le taux, inférieur à celui de l'animal témoin non soumis au goitrogène, est alors convaincant, mais nous avons de plus constaté que l'ordre de grandeur de ce taux est le même pour les animaux traités au PTU chronique avec les deux régimes alimentaires pauvre et carence en iode, étudiés à deux ans d'intervalle et dont la teneur en iode varie d'un facteur 5 : 2,9 µg et 15 µg pour 100 grammes de nourriture ; alors que les méthanosolubles plasmatiques de l'animal témoin non soumis au goitrogène, exprimés en pourcentage de la dose injectée par millilitre, varient d'un facteur 20 : 0,1 % et 2 % (tableaux VIII et XX et figures 4 et 17) : 24 ou 48 heures après l'injection du traceur.

En effet, le niveau de sécrétion de TSH comme les activités spécifiques de l'iode radioactif diffèrent beaucoup entre les témoins non traités au goitrogène mais soumis aux régimes pauvre ou carence en iode, alors qu'en revanche, avec chacun de ces deux régimes, le degré d'hypersécrétion de TSH est comparable chez l'animal recevant, en plus, un traitement chronique au PTU ; chez ces derniers, les taux d'hormone thyroïdienne non

radioactive dans le sérum doivent être de même ordre, extrêmement réduits.

Nous montrons au reste, dans la partie discussion du chapitre suivant, que chez l'animal soumis au régime pauvre en iode et recevant un traitement chronique au PTU, les thyroïdines correspondent à une fraction de la radioactivité initiale injectée un peu plus faible mais de même importance que celle de l'animal nourri avec l'alimentation carencée en iode.

Quant à la constatation à première vue paradoxale d'un taux de méthanosolubles radioactifs sériques en quantité supérieure chez l'animal nourri au régime pauvre en iode et soumis à un traitement chronique au PTU comparé au témoin ne recevant pas de goitrogène, nous l'expliquons pour ce qui est de son mécanisme, par la demi-vie plus courte de l'iode chez l'animal traité de façon chronique au PTU comparé au témoin sans goitrogène et, pour ce qui est de sa signification biologique, par l'inégalité des activités spécifiques de l'iode ; ces dernières varient avec la concentration en halogène du régime alimentaire, augmentant en fonction de la baisse de la teneur en iode.

Lors d'un traitement chronique au goitrogène où les réserves d'iode de la glande thyroïde sont pratiquement inexistantes quel que soit le régime alimentaire, les activités spécifiques doivent être importantes et de même ordre alors que, dans le cas d'une alimentation pauvre ou carencée en halogène, les variations de teneur en iode du régime alimentaire, déterminant des réserves d'iode différentes dans la thyroïde, provoquent en retour des inégalités de l'activité spécifique, ce que confirment les différences de pourcentage des méthanosolubles plasmatiques marqués, variant d'un facteur 20 lorsqu'on les exprime en fonction de la radioactivité injectée.

CHAPITRE VI

ÉTUDE DU MÉTABOLISME THYROÏDIEN CHEZ LA SOURIS SOUmise A UNE ALIMENTATION CARENCÉE EN IODE ET TRAITÉE AU PTU

Pour élucider le problème de la synthèse d'hormones par la thyroïde de Souris traitée de façon chronique au PTU, nous avons, dans cette seconde série d'expériences, choisi un régime alimentaire non plus pauvre mais carencé en iode dans l'espoir de stimuler ainsi l'activité spécifique de l'iode intra thyroïdien et obtenir de meilleures fixations du traceur radioactif.

I – PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

La plupart des travaux a porté sur la lignée XVII nc qui a semblé favorable à l'apparition éventuelle d'hormones ; quelques expériences effectuées sur les C 57 bl donnent des résultats qualitativement semblables avec des différences quantitatives.

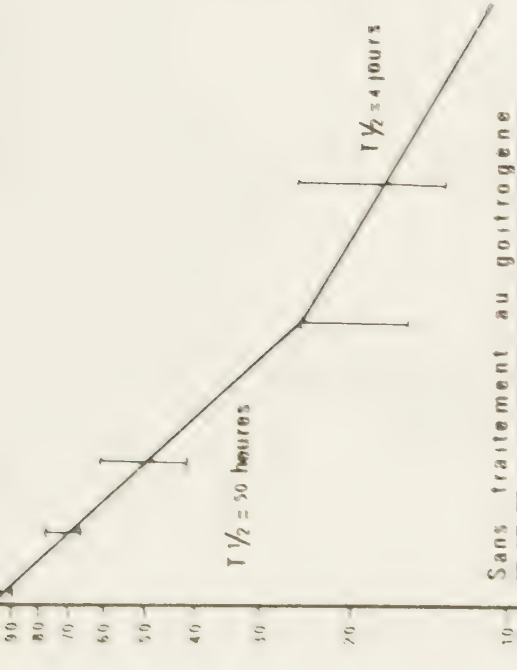
L'étude a été effectuée sur trente-six animaux soumis de façon chronique à l'anti-thyroïdien pendant cinq mois et sacrifiés 3 heures, 13 heures, 24 heures, 48 heures, 3 jours et 10 jours après l'injection intra-péritonéale de $24 \mu\text{c}$ de ^{125}I .

Parallèlement, une étude systématique de deux sortes de témoins, rendue nécessaire par la modification du régime alimentaire de base, a été effectuée : l'expérimentation a porté d'une part sur dix-sept animaux non soumis au PTU et sacrifiés 3 heures, 24 heures, 48 heures, 4 jours et 6 jours après l'injection intra péritonéale de $24 \mu\text{c}$ de ^{125}I , d'autre part sur quinze animaux ayant reçu le PTU sous forme aiguë en injection 24 heures avant l'administration intra péritonéale de $16 \mu\text{c}$ de radioiode, injection répétée chaque jour jusqu'au sacrifice effectué 4 heures, 24 heures et 48 heures après l'administration du traceur.

II – ETUDE PONDERALE DE LA THYROÏDE

Le régime de carence iodée favorise l'hypertrophie de la glande thyroïde puisque le rapport $\frac{\text{poids thyroïdien}}{\text{poids du corps}}$ est égal à $2,93 \pm 0,22 \times 10^{-4}$ après trois mois et demi de régime pour dix-sept animaux alors qu'il n'est que de $1,77 \pm 0,23 \times 10^{-4}$ chez l'animal nourri au régime pauvre en iode.

L'effet de la carence iodée sur l'hypertrophie de la glande thyroïde a été étudié en soumettant les animaux, dès l'âge de six semaines, au régime de Remington dont la teneur en iode est de même ordre que celle de notre régime de carence iodée ; après trois mois et



COURBES DE LA RETENTION DE RADIOIODE AU NIVEAU DU COU ET DES LOBES THYROIDIENS, CHEZ L'ANIMAL NOURRI AU RÉGIME CARENCE EN IODE, SOUMIS A UN TRAITEMENT AIGU (en injection) OU CHRONIQUE AU PTU, OU NE RECEVANT PAS DE GOITROGENE

— mesures effectuées sur l'animal entier
 --- mesures de la glande thyroïde isolée

demi de traitement au régime de Remington, une hypertrophie thyroïdienne - de même importance que celle obtenue avec notre régime de carence - a été observée puisque le rapport $\frac{\text{poids thyroïdien}}{\text{poids du corps}}$ s'élève à $3,23 \pm 0,32 \times 10^{-4}$.

A partir de la 17e semaine de régime de Remington, on observe que la glande thyroïde s'hypertrophie plus rapidement que dans les semaines précédentes, puisque le rapport $\frac{\text{poids thyroïdien}}{\text{poids du corps}}$ atteint $4,63 \pm 0,4 \times 10^{-4}$ après cinq mois de traitement ; il y a tout lieu de croire que le comportement thyroïdien soit analogue avec notre régime de carence iodée et que l'hypertrophie de la glande thyroïde soit comparable à ce qu'elle est avec le régime de Remington.

Lorsqu'un traitement chronique au PTU est adjoint au régime de carence iodée, un goitre très marqué se manifeste : après cinq mois d'administration du goitrogène, le rapport $\frac{\text{poids thyroïdien}}{\text{poids du corps}}$ atteint $7,42 \pm 0,36 \times 10^{-4}$ alors qu'il ne s'élève qu'à $4,42 \pm 0,76 \times 10^{-4}$ chez l'animal traité pendant le même temps au PTU et soumis au régime pauvre en iode, dont la composition diffère de celle du régime de carence iodée (planche IX).

III – CAPTATION D'IODE RADIOACTIF AU NIVEAU DE LA GLANDE THYROÏDE

1 – Animaux non soumis au PTU

La fixation in vivo, au bout de trois heures, est égale à $94,37 \pm 2,87$ % du traceur radioactif injecté, avec une vitesse de décroissance $T_{1/2}$ de 50 heures (planche XV, répétée dans le texte - page 60 - pour en faciliter la compréhension). On observe au bout de quatre jours un changement de pente dans la courbe de fixation thyroïdienne, présentant une vitesse de décroissance plus lente - $T_{1/2} = 4$ jours -, mettant bien en évidence la présence des deux compartiments thyroïdiens.

La décomposition en deux droites de la courbe de décroissance de la radioactivité thyroïdienne évaluée au moyen des mesures externes est portée sur la figure 7. Elle montre une période de 26 heures pour la moitié environ - 54/100 - de la radioactivité et une autre période plus longue, de quatre jours, ce qui indique une importance à peu près semblable des deux compartiments thyroïdiens.

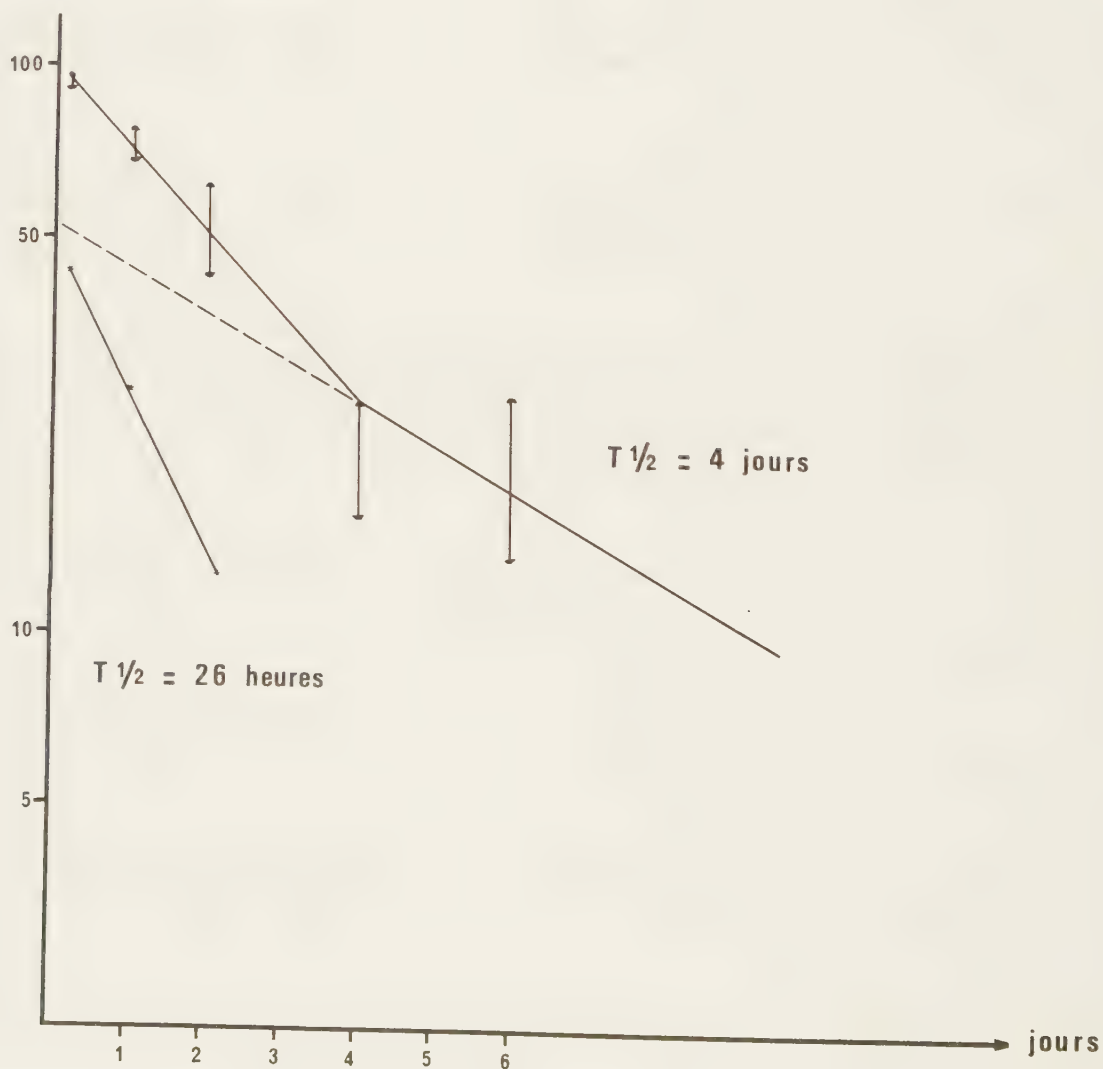
Après sacrifice des animaux, le pourcentage réel de la radioactivité injectée est mesuré dans les lobes thyroïdiens ; il n'y a pas de différence de radioactivité entre les mesures de la thyroïde effectuées in vivo et in vitro.

Ces pourcentages de radioactivité mesurés dans la glande thyroïde sont très élevés, si on les compare à ceux des animaux soumis au régime pauvre en iode. Cette augmentation des pourcentages de fixation est uniquement due à la carence iodée du régime alimentaire.

FIGURE 7

DÉCOMPOSITION EN DEUX DROITES DE LA COURBE DE DÉCROISSANCE DE
RADIOACTIVITÉ THYROÏDIENNE, CHEZ LA SOURIS NOURRIE AU RÉGIME
CARENÉ EN IODE

% de la radioactivité injectée



2 – Animaux témoins sous traitement aigu au PTU

Le pourcentage de radioactivité mesuré in vivo au niveau du cou est faible, quatre heures après l'injection de radioiode - $11,5 \pm 2,24 \%$ - ; vingt-quatre heures après l'injection, il tombe à $2,81 \pm 0,95 \%$, pour ne plus être égal qu'à $0,77 \pm 0,04 \%$ quarante huit heures plus tard. La vitesse de décroissance $T_{1/2}$ est de onze heures (planche XV).

La radioactivité réelle des lobes thyroïdiens, mesurée in vitro, est bien plus faible ; elle varie également en fonction du moment du sacrifice après l'injection du traceur. Elle représente $4,32 \pm 1,09 \%$ de la dose administrée quatre heures après l'injection, $2,12 \pm 0,94 \%$ au bout de vingt-quatre heures et $0,36 \pm 0,1 \%$ quarante-huit heures plus tard ; la vitesse de décroissance $T_{1/2}$ est de douze heures.

Cette différence de radioactivité que l'on observe entre les mesures effectuées sur l'animal entier et celles de la glande thyroïde isolée correspond à la radioactivité des tissus du cou. Nous discuterons plus loin les raisons pour lesquelles, à notre avis, la radioactivité des tissus du cou se manifeste avec autant de netteté sur les mesures.

La courbe des différences entre les mesures de radioactivité in vitro et in vivo a été portée sur la figure 8 ; elle décroît avec une période de dix heures qui indique la vitesse à laquelle diminue la radioactivité des tissus autres que la thyroïde, vitesse assez voisine de celle de la thyroïde elle-même, l'iode circulant n'étant pratiquement pas retenu par la glande bloquée par le goitrogène.

Nous verrons, par les analyses chimiques, que l'inhibition de la thyroïde est telle que ce faible pourcentage d'iode retenu par la glande n'est presque pas organifié aux premières heures après l'injection du traceur où l'on trouve plus de 55 % d'iode minéral dans la thyroïde ; les témoins sans PTU eux, ont un pourcentage d'iode inorganique inférieur à 1 %.

Si l'on compare, aux premières heures après l'injection de radioiode, les pourcentages du traceur radioactif injecté retenus chez les animaux traités de façon aiguë au PTU et ceux non soumis au goitrogène, l'on constate qu'au niveau du cou, les pourcentages mesurés sous traitement aigu représentent 12/100 (11,5/94,4) de ceux des témoins sans PTU ; dans la glande thyroïde isolée, seuls 4,6/100 (4,3/94,4) - soit environ le 1/20 - du pourcentage fixé par les animaux sans goitrogène sont retenus par les animaux recevant un traitement aigu au PTU.

De plus, le pourcentage d'iode organifié par l'animal soumis à un traitement aigu au PTU représente 1,94 % ($0,45 \times 4,32 \%$) de la dose injectée, ce qui équivaut à seulement 2/100 (1,94/94) de la quantité organifiée par l'animal non traité au goitrogène.

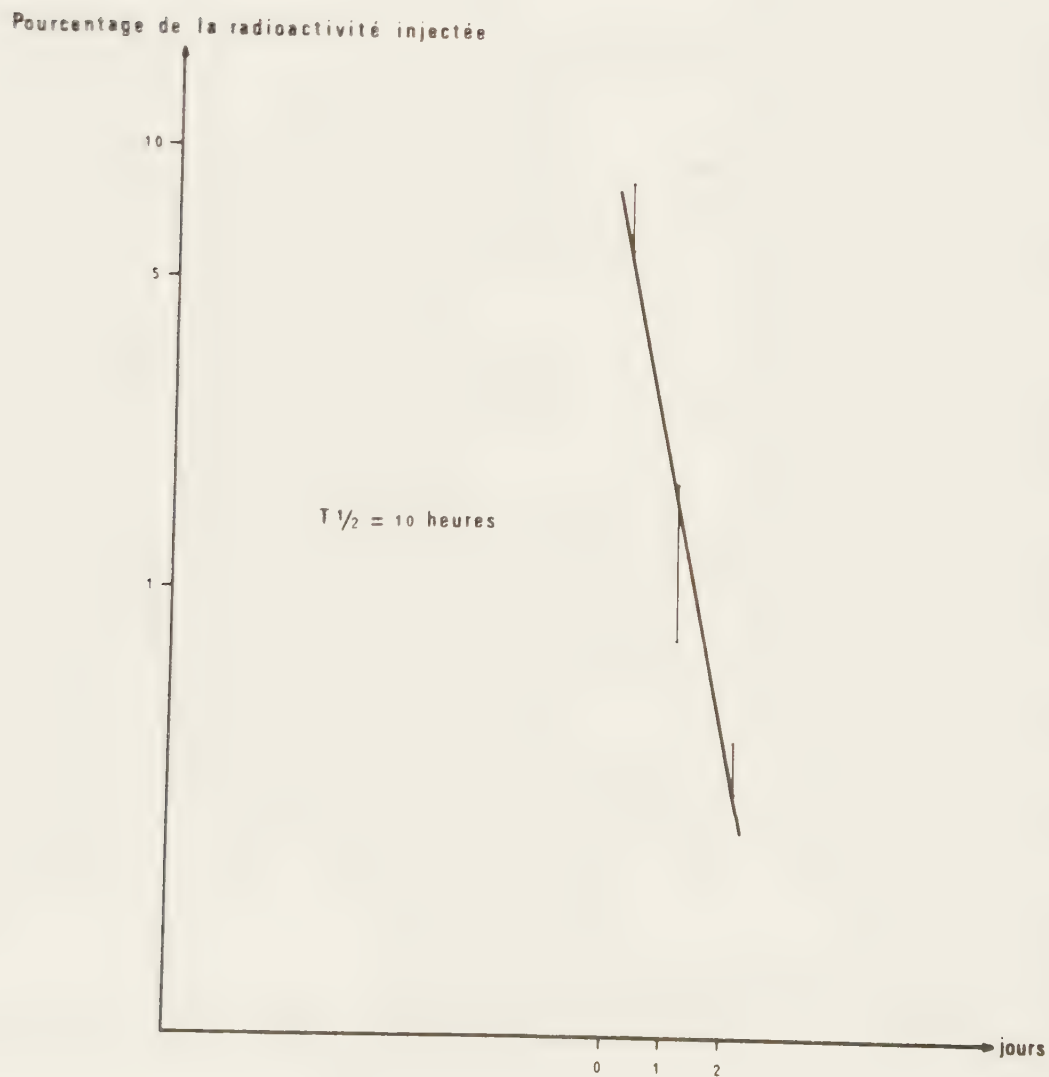
Le traitement aigu au PTU a pratiquement bloqué toute activité thyroïdienne.

3 – Animaux sous traitement chronique au PTU

Contrairement au traitement aigu, la radioactivité mesurée au niveau du cou, chez ces animaux, est importante et se rapproche de celle des animaux témoins sans PTU.

FIGURE 8.

COURBE DE LA MOYENNE DES DIFFÉRENCES DE RADIOACTIVITÉ ENTRE
LES MESURES EFFECTUÉES AU NIVEAU DU COU, SUR L'ANIMAL ENTIER,
ET CELLES DE LA GLANDE THYROÏDE ISOLÉE, CHEZ L'ANIMAL NOURRI
AU RÉGIME CARENCÉ EN IODE ET SOUMIS A UN TRAITEMENT AIGU AU PTU



La rétention in vivo, maximale au bout de trois heures - $60,38 \pm 3,04$ % de la dose injectée - est encore de l'ordre de 22 % quatre jours après l'injection du traceur. La vitesse de décroissance est égale à 32 heures pendant la première journée (planche XV).

La courbe de radioactivité au niveau de la glande thyroïde présente deux pentes différentes, reflétant deux phénomènes semblant contradictoires : tout d'abord, une pente rapide avec vitesse de décroissance accélérée en comparaison des témoins sans PTU, ce qui inciterait à supposer une prompte disparition de l'iode dans l'organisme ; l'on retrouve alors un phénomène en apparence analogue à celui observé chez les animaux traités de façon aiguë au PTU - mais dont la signification biologique n'est pas la même (voir discussion première partie de cette thèse). D'autre part, une lenteur de la courbe de décroissance, bien visible quatre jours après l'injection du traceur où le pourcentage de radioiode injecté restant au niveau thyroïdien est de même ordre que celui des animaux témoins non soumis au PTU, alors que la captation maximale chez ces derniers, aux premières heures après l'injection, est de 50 % plus élevée que chez les animaux traités de façon chronique au goitrogène.

La différence entre les mesures de radioactivité effectuées au niveau du cou sur l'animal entier et celles de la glande thyroïde isolée représente 8,55 % aux premières heures après l'injection, mais diminue rapidement par la suite et s'estompe vingt-quatre heures après.

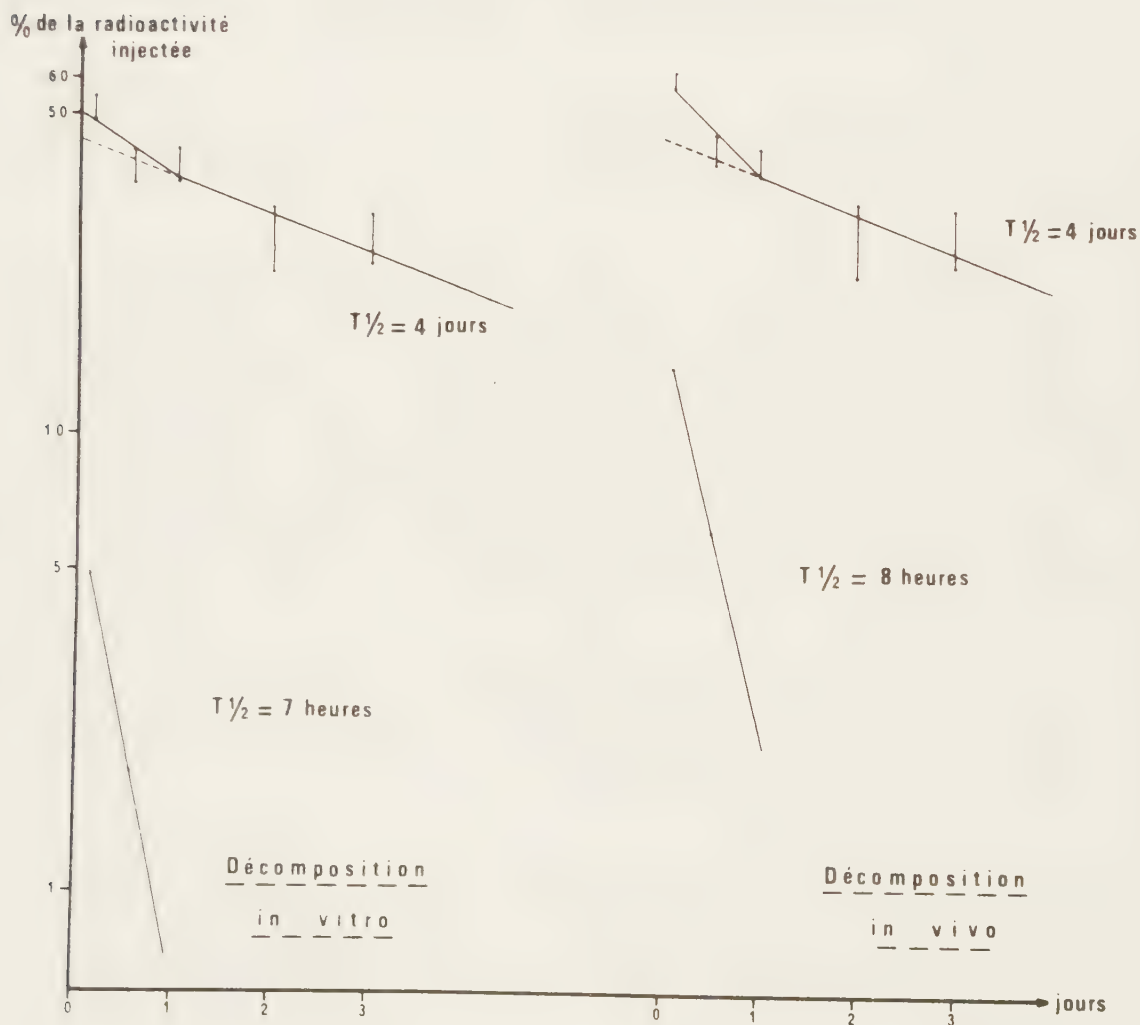
La décomposition en deux droites des courbes de décroissance de la radioactivité des mesures externes effectuées sur l'animal entier in vivo aussi bien que celle des mesures réelles de la thyroïde isolée in vitro, est portée sur la figure 9 ; elle montre deux pentes pour chacune de ces courbes. Pour la décomposition in vitro, on peut distinguer une période de sept heures pour le 1/10 de la radioactivité et une autre période plus longue, de quatre jours environ. Pour la décomposition in vivo, on note une période de huit heures pour le quart de la radioactivité ; quand à la pente lente, elle est caractérisée également par une période de quatre jours. Les résultats obtenus au moyen des courbes de décomposition doivent être considérés comme approximatifs, vu l'imprécision avec laquelle sont établies ces courbes et sont donnés à titre indicatif ; mais les travaux de Triantaphyllidis (136) utilisant cette méthode, confirmés par Kohler (58), justifient son utilisation.

L'observation de ces courbes de décomposition montre l'importance plus grande du compartiment rapide (1/4 de la radioactivité) dans le cas de la courbe in vivo comparée à la courbe in vitro (1/10 de la radioactivité). C'est que dans le cas de la courbe in vivo, il se surajoute au phénomène proprement thyroïdien observé in vitro, la vitesse de décroissance des tissus du cou autres que la thyroïde.

De plus, la comparaison des figures 9 et 7 - décomposition des courbes de décroissance de la radioactivité thyroïdienne réelle chez l'animal soumis au régime de carence iodée, traité de façon chronique au PTU ou non soumis au goitrogène - met bien en évidence l'accélération de la sécrétion du compartiment rapide dans le cas de la chronicité du traitement à l'anti-thyroidien : $T_{1/2} = 7$ heures, alors que sa valeur est de 26 heures chez le témoin non traité ; elle montre également que le compartiment rapide ne représente que

FIGURE 9

DÉCOMPOSITION EN DEUX DROITES DES COURBES DE DÉCROISSANCE
DE RADIOACTIVITÉ EFFECTUÉES SOIT AU NIVEAU DU COU SUR L'ANIMAL
ENTIER IN VIVO, SOIT SUR LA THYROÏDE ISOLÉE IN VITRO, CHEZ LA
SOURIS NOURRIE AU RÉGIME CARENCÉ EN IODE ET SOUMISE À UN
TRAITEMENT CHRONIQUE AU P.T.U



le 1/10 de la radioactivité totale, chez l'animal recevant un traitement chronique au goitrogène, alors qu'il équivaut à la moitié environ de celle du témoin non traité.

Les animaux soumis de façon chronique au PTU montrent donc une rétention de radioiode, au niveau thyroïdien, très particulière, les apparentant par certains points à la fois aux animaux traités de façon aiguë au goitrogène et à ceux non soumis à l'anti-thyroïdien.

1. — La première partie de la courbe de décroissance rappelle tout d'abord celle des animaux soumis à un traitement aigu au PTU par les différences qui existent entre les mesures externes *in vivo* et *in vitro*.

En effet, si l'on calcule, en fonction des mesures de radioactivité *in vivo* au niveau du cou, la différence entre les mesures de radioactivité réelle des lobes thyroïdiens et les mesures externes, on obtient le pourcentage de la radioactivité injectée au niveau des tissus du cou.

Pour les animaux témoins soumis à un traitement aigu au PTU, cette rétention tissulaire représente 62/100 de la radioactivité mesurée au niveau du cou à la quatrième heure et 24/100 à la vingt-quatrième heure.

Chez les animaux traités de façon chronique au PTU, la radioactivité des tissus du cou est égale à 14/100 de la radioactivité obtenue au moyen des mesures externes trois heures après l'injection et à 9/100 treize heures après. La première partie de la courbe de décroissance montre donc une rétention d'iode dans les tissus quatre fois plus faible que chez les animaux traités de façon aiguë au PTU (14/100 et 62/100) lorsqu'on l'exprime en pourcentage de la radioactivité mesurée au moyen des mesures externes ; cette rétention tissulaire ne se manifeste que pendant les premières heures après l'injection, les animaux se comportant ensuite comme les témoins non soumis au PTU.

La rétention est en revanche plus élevée sous traitement chronique au PTU si on l'exprime en pourcentage de l'iode inorganique restant après déduction du pourcentage fixé par la thyroïde (tableau XIII).

Ce phénomène de rétention d'iode minéral par les tissus, déjà noté chez les animaux nourris avec une alimentation contenant 15 µg d'iode pour 100 grammes de nourriture additionnée de PTU mais de façon plus accentuée, est analysé plus loin de façon systématique.

En revanche, cette première pente de la courbe de décroissance se rapproche de celle des animaux témoins non traités au PTU par l'importance de la fixation thyroïdienne.

2. — La deuxième pente de la courbe de captation thyroïdienne, qui commence vingt-quatre heures après l'injection du traceur au moment où tout l'iode tissulaire a disparu, présente une vitesse de décroissance lente ($T_{1/2} \approx 4$ jours), semblable à ce que l'on observe pour la seconde pente de la courbe de décroissance des animaux témoins

sans PTU, mais alors que chez ces derniers, le changement de pente de la courbe n'intervient qu'au bout de quatre jours (planche XVI) et que leur compartiment lent représente environ la moitié de la radioactivité thyroïdienne, chez l'animal recevant un traitement chronique au PTU, ce changement de pente intervient beaucoup plus tôt et le compartiment lent est égal aux 9/10 de la radioactivité thyroïdienne.

En fait, il est curieux de remarquer que le compartiment lent représente dans les deux cas - à la fois chez l'animal soumis à la carence iodée et traité de façon chronique au goitrogène comme chez son témoin sans antithyroïdien - 45-100 de la radioactivité injectée.

La courbe de captation thyroïdienne montre donc, chez l'animal traité de façon chronique au PTU, un ralentissement du métabolisme de l'iode en comparaison de l'animal non soumis au goitrogène, mais une accélération considérable par rapport à celui soumis à un traitement aigu à l'anti-thyroïdien.

En pourcentage de la radioactivité injectée fixée par l'animal témoin non traité au goitrogène, aux premières heures après l'injection, la fraction du radioiode injecté retenu chez l'animal soumis de façon chronique au PTU dans la glande thyroïde isolée est égale à 55/100 (51,8/94,4) de celle du témoin.

Cette rétention des lobes thyroïdiens isolés est douze fois plus importante dans le cas d'un traitement chronique à l'anti-thyroïdien comparé à l'aigu - 55/100 et 4,6/100.

Les simples mesures de radioactivité permettent donc la mise en évidence de la reprise d'activité thyroïdienne lors d'un traitement chronique au goitrogène. Elles montrent en effet que la fraction du traceur retenue dans les lobes thyroïdiens est plus que décuplée en comparaison du traitement aigu, alors que cette fraction n'est que de cinq fois supérieure pour les mesures effectuées sur l'animal entier.

Mais l'on peut déjà indiquer que la quantité d'iode organifiée aux premières heures après l'injection du traceur radioactif est très importante chez l'animal traité de façon chronique au PTU, puisque l'on trouve seulement 3,7 % d'iode inorganique dans la thyroïde ; le pourcentage d'organification représente donc 50 % ($10,963 \times 51,8$ %) de la dose injectée, ce qui équivaut à 53/100 (50,94) de la quantité organifiée par l'animal non traité au goitrogène.

Chez l'animal soumis de façon chronique à l'anti-thyroïdien, l'organification est donc égale à la moitié de celle des témoins sans PTU.

Or, nous avons montré que la quantité d'iode organifiée par l'animal recevant une injection unique de PTU représente 2/100 de l'organification existant chez le témoin.

Après un traitement chronique de cinq mois au PTU, la thyroïde métabolise vingt-cinq fois plus d'iode qu'après 24 heures d'administration de goitrogène.

IV – PROBLEME DE LA RETENTION D'IODE MINERAL PAR LES TISSUS

Il est intéressant de noter, chez les animaux soumis à l'anti-thyroïdien, que la mise en évidence du pourcentage d'iode inorganique retenu par les tissus, au niveau du cou, est mieux observée lorsque l'alimentation n'est pas trop carencée en halogène : il ne semble pas pourtant que les tissus aient une capacité augmentée de retenir l'iode minéral. La teneur en iode du régime alimentaire en effet, qui n'influe pas sur le pourcentage, toujours le même, d'iode minéral retenu par les tissus mais qui agit sur l'aptitude de la thyroïde à fixer l'halogène en proportion variable, est seule responsable de la manifestation plus ou moins marquée du phénomène de rétention d'iode inorganique par les tissus, comme nous allons le montrer.

La captation *in vivo*, correspondant à la radioactivité existant au niveau du cou, a été évaluée au moyen des mesures externes, puis la radioactivité propre des lobes thyroïdiens a été mesurée. La radioactivité des tissus du cou a d'abord été établie par différence entre la captation *in vivo* et la rétention réelle des lobes thyroïdiens, c'est-à-dire en pourcentage brut de la dose injectée, puis cette valeur a été corrigée du pourcentage de la radioactivité de l'iode minéral restant dans l'organisme au moment où l'on fait la mesure ; les résultats sont consignés dans le tableau XIII.

TABLEAU XIII
ÉVALUATION DE LA RÉTENTION D'IODE MINÉRAL PAR LES TISSUS DU COU,
CHEZ L'ANIMAL NOURRI AVEC DES RÉGIMES ALIMENTAIRES
A TENEURS VARIÉES EN IODE ET TRAITÉ DE FAÇON AIGUE OU CHRONIQUE AU PTU

Régime alimentaire	Teneur en iode du régime alimentaire	Nombre d'animaux	Captation <i>in vivo</i>	Radioactivité réelle des lobes	Radioactivité des tissus du cou	Radioactivité des tissus du cou, corrigée de la radioactivité de l'iode minéral restant dans l'organisme
Traitement aigu au PTU (en injection, 24 heures avant l'administration du traceur) 4 heures après l'injection						
Riches en iode (aliment cuit UAR)	60 μ g	6	8,19 $\pm$ 1,33 %	1,22 $\pm$ 0,24 %	6,97	7,1
Carence en iode (maïs+3% caséine)	2,9 μ g	6	11,5 $\pm$ 2,24 %	4,32 $\pm$ 1,09 %	7,18	7,5
Traitement chronique au PTU (goitrogène ajouté à la nourriture ou à la boisson) 3 heures après l'injection						
Pauvres en iode (orge+1% caséine)	15 μ g	4	26,93 $\pm$ 1,42 %	12,96 $\pm$ 2,37 %	13,97	16,1
Carencés en iode (maïs + 3% caséine)	2,9 μ g	6	60,38 $\pm$ 3,04 %	51,83 $\pm$ 3,78 %	8,55	17,7

Aux premières heures après l'injection du traceur, une différence très nette du pourcentage d'iode minéral retenu par les tissus se manifeste, selon que le PTU est administré de façon aiguë ou chronique.

Ainsi, lorsque le goitrogène est administré de façon aiguë, la rétention tissulaire analogue dans les deux régimes alimentaires étudiés, n'est pas très élevée : 6,97 % et 7,18 % lorsqu'elle est exprimée en pourcentage de la radioactivité injectée.

En revanche, lors d'un traitement chronique à l'anti-thyroidien, la quantité d'iode inorganique restant au niveau des tissus est augmentée : cette différence apparaît plus clairement lorsqu'on exprime la radioactivité des tissus du cou non pas seulement en pourcentage de la radioactivité injectée mais en corrigeant ce pourcentage de la fraction d'iode minéral restant dans l'organisme au moment de la mesure.

En effet, dans le cas du régime carencé en iode, le pourcentage retenu dans les tissus au bout de trois heures est égal à 8,55 % de la radioactivité injectée ce qui, ajouté aux 51,8 % retenus dans les lobes thyroïdiens, fait monter la radioactivité mesurée au niveau du cou à 60 %, valeur plus importante mais de même ordre de grandeur que la radioactivité thyroïdienne réelle.

Mais, dans le cas du régime pauvre mais non carencé en iode, une rétention tissulaire de 13,97 % du radioiode injecté s'ajoute aux 12,96 % réellement fixés au niveau thyroïdien, ce qui fait pratiquement doubler le pourcentage mesuré au niveau du cou sur l'animal entier.

Ces données expliquent que le phénomène de rétention d'iode minéral au niveau des tissus du cou ait été observé de façon plus marquée chez les animaux nourris avec le régime pauvre en iode contenant 15 µg d'iode pour 100 grammes de nourriture que chez ceux soumis à la carence iodée - 2,9 µg d'iode pour 100 grammes de nourriture.

Or, si l'on exprime ces pourcentages d'iode minéral restant au niveau des tissus non plus uniquement en fonction de la radioactivité injectée mais en les corrigeant de la radioactivité de l'iode inorganique restant dans l'organisme au moment où l'on fait la mesure, l'on obtient des valeurs sensiblement égales de la rétention tissulaire sous traitement chronique au goitrogène, dans ces deux types de régimes alimentaires pauvre et carencé en iode - 16,1 % et 17,7 % -, valeurs qui sont plus du double de ce que l'on obtient dans le cas d'un traitement aigu au PTU - 7,1 % et 7,5 % - pour les régimes riche ou carencé en iode.

Les régimes alimentaires, dont les teneurs en iode sont très différentes, n'influencent donc pas sur la rétention tissulaire et seule la durée d'administration de l'anti-thyroidien détermine un pourcentage d'iode inorganique différent restant dans l'organisme, pourcentage double dans le cas d'un traitement chronique au PTU comparé à l'aigu.

Nous verrons, lorsqu'il s'agira de comparer les radioactivités plasmatiques, que la décroissance de l'iode minéral se fait non plus deux fois mais deux fois et demi à trois fois plus lentement sous traitement chronique que sous traitement aigu au PTU. Ceci semble montrer que cette rétention excessive au niveau des tissus sous traitement chronique au PTU puisse être la conséquence et non la cause de la lenteur de l'élimination de l'iode inorganique.

V -- ETUDE DE LA RADIOACTIVITE PLASMATIQUE

La radioactivité du millilitre de sérum a été calculée en pourcentage de la radioactivité totale injectée (tableau XIV).

TABLEAU XIV
RADIOACTIVITÉ DU MILLILITRE DE SÉRUM,
EN POURCENTAGE DE LA RADIOACTIVITÉ INJECTÉE

	1 heure après l'injection	3 heures après l'injection	13 heures après l'injection	24 heures après l'injection	48 heures après l'injection	3 jours après l'injection	10 jours après l'injection
Traitement aigu au PTU	7,18 ± 0,66 %	2,65 ± 0,53 % (4 heures après l'injection)		0,47 ± 0,27 %	0,14 ± 0,02 %		
Traitement chronique au PTU		8,01 ± 0,56 %	4,35 ± 0,74 %	2,62 ± 0,43 %	1,69 ± 0,6 %	1,62 ± 0,26 %	0,4 ± 0,06 %
Sans traitement au PTU		1,27 ± 0,28 %		3,07 ± 0,51 %	2,49 ± 0,54 %	0,68 ± 0,15 % (4 jours après l'injection)	0,92 ± 0,18 % (6 jours après l'injection)

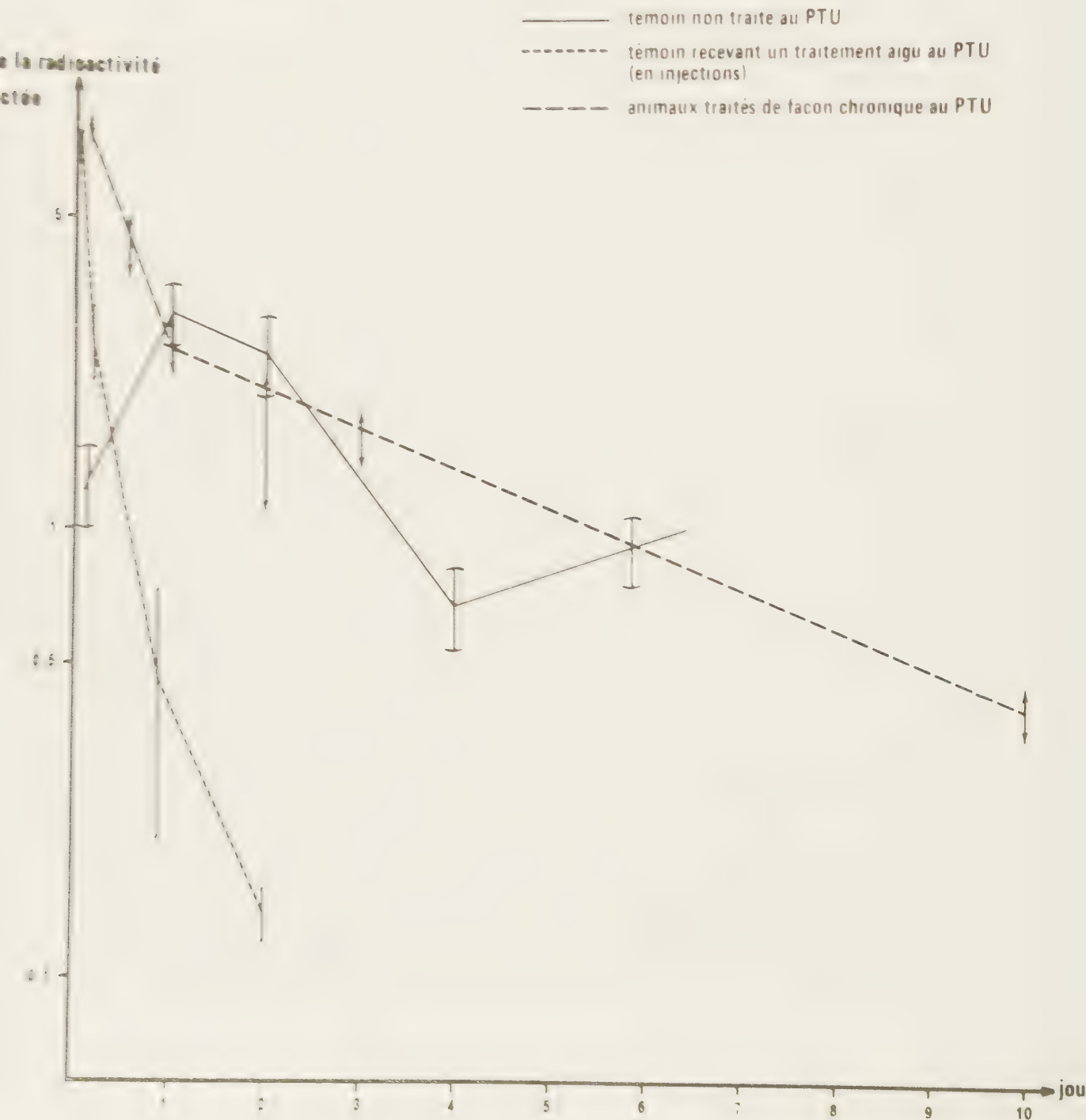
La courbe plasmatique de l'animal témoin non traité au PTU est caractérisée par la radioactivité très importante qui existe 24 heures après l'injection - 3 % de la dose injectée par millilitre - ce qui, si l'on tient compte des liquides extra-cellulaires que l'on peut apprécier à 20 % du poids de la bête, équivaut à 12 % du radioiode injecté ; cette valeur, comme nous le montrerons par l'analyse chimique, correspond à une forte quantité d'hormone thyroïdienne.

Dans le cas d'un traitement aigu au PTU, la radioactivité du millilitre de sérum, égale à 7,18 ± 0,66 % de la dose totale une heure après l'injection, n'est plus que de 2,65 ± 0,53 % à la quatrième heure ; cette chute brutale de la radioactivité est due uniquement à l'effet de l'élimination rénale, puisque le radioiode fixé au niveau de la glande thyroïde, bien loin d'augmenter, a au contraire diminué entre la première et la quatrième heure suivant l'injection du traceur, passant de 9,32 ± 0,84 % de la radioactivité totale injectée à 4,32 ± 1,09 %. Nous verrons, par l'analyse chimique, que cette radioactivité est constituée presque uniquement par de l'iode inorganique. A la 24e heure, la radioactivité sérique est cinq fois plus faible qu'à la troisième heure et pratiquement nulle 48 heures après l'injection (tableau XIV et figure 10).

Chez les animaux soumis à un traitement chronique au PTU, la radioactivité plasmatique est, à tout instant, significativement supérieure à celle des animaux recevant un traitement aigu au goitrogène (figure 10). Or, pendant les premières 24 heures qui suivent l'injection de radioiode, les analyses chimiques (voir paragraphe VI) montrent que la presque totalité de la radioactivité est due à l'iode inorganique. Aussi, pour déterminer si la vitesse de décroissance de l'iode minéral a été modifiée par la chronicité du

FIGURE 10

POURCENTAGE DE LA RADIOACTIVITÉ INJECTÉE PAR MILLILITRE DE SÉRUM, CHEZ L'ANIMAL
NOURRI AU RÉGIME CARENCÉ EN IODE, TRAITÉ OU NON AU PTU



traitement au goitrogène, la comparaison doit elle être faite avec les animaux soumis de façon aiguë au PTU, car une comparaison avec le témoin non traité n'est pas possible leur thyroïde concentrant la majeure partie de l'iode injecté et l'évaluation de la radioactivité plasmatique - en fraction de l'iode minéral restant - étant aléatoire.

Pour l'animal traité de façon chronique au PTU, la première mesure de radioactivité plasmatique dont nous disposons correspond à la troisième heure après l'injection du traceur : $8,01 \pm 0,56$ % de la radioactivité totale. Cette valeur est déjà significativement supérieure à celle que l'on lit, à la même heure, sur la courbe de décroissance de la radioactivité plasmatique des animaux soumis à un traitement aigu au goitrogène (figure 10). Cette radioactivité élevée du sérum ne peut pas être attribuée à un retard du retour de l'iode inorganique qui a diffusé au niveau des tissus - et dont la radioactivité est en équilibre avec la radioactivité plasmatique - puisque nous avons vu au paragraphe III que la rétention tissulaire, exprimée en pourcentage de la radioactivité mesurée *in vivo* au moyen des mesures externes - et non plus corrigée de la fixation thyroïdienne - est quatre fois plus faible dans le cas du traitement chronique au PTU que dans celui du traitement aigu (14/100 et 62/100). L'élévation de la radioactivité plasmatique ne peut donc être provoquée que par un ralentissement de l'élimination rénale - nous reprendrons ce problème dans la discussion.

Après une chute rapide de la radioactivité plasmatique jusqu'à la 24^e heure après l'injection (figure 10), il apparaît sur la courbe une nouvelle pente, beaucoup plus lente que la première. A partir de la 24^e heure après l'injection du traceur, les radioactivités plasmatiques de l'animal soumis à un traitement chronique au goitrogène sont de cinq à dix fois supérieures à celles de l'animal recevant un traitement aigu. Elles sont en revanche pratiquement égales à celles du témoin non traité au PTU. Il s'agit évidemment de la radioactivité sérique totale ; dans les paragraphes suivants, nous montrerons que la composition chimique de l'iode radioactif est très différente.

VI — ANALYSES CHIMIQUES

Des électrophorèses et des chromatographies ont tout d'abord été effectuées sur l'extrait thyroïdien brut car ces analyses, avant toute hydrolyse, fournissent avec une grande précision le pourcentage d'iode non organifié, la désioduration de protéines iodées thyroïdiennes pendant l'expérimentation étant négligeable. L'analyse électrophorétique du sérum est également pratiquée. Après la digestion, la chromatographie de l'extrait thyroïdien hydrolysé est effectuée.

1 — Electrophorèse des extraits thyroïdiens bruts (non hydrolysés).

— Données qualitatives

Déjà, dans la première partie de cette thèse, chez les animaux soumis au régime pauvre en iode traités de façon chronique au PTU, nous avons observé - dans l'extrait thyroïdien analysé par électrophorèse - des substances différentes de celles qui y sont classiquement décrites, c'est-à-dire les thyroglobulines soluble et particulaire et l'iode minéral.

Ces substances nouvelles, mieux mises en évidence chez nos animaux témoins non soumis à l'anti-thyroïdien mais nourris avec le régime carencé en iode, et encore plus chez ceux recevant le PTU de façon chronique, sont des préalbumines, substances de petit poids moléculaire - résultat de l'étude en gel Séphadex (149), migrant sur la bande de séraphore en front de l'albumine ; les unes sont visibles après l'électrophorèse mais disparaissent en majeure partie au cours du lavage au méthanol acide ; les autres migrent encore plus rapidement pendant l'électrophorèse et disparaissent dans la cuve de l'anode.

Chez les animaux traités au PTU, des pourcentages appréciables de la radioactivité totale se trouvent dans la région de l'albumine (voir chapitre VII spécialement consacré à l'albumine).

— *Données quantitatives (cf. tableau XV)*

L'analyse électrophorétique quantitative d'un extrait thyroïdien d'animal soumis au régime pauvre en iode montre un pourcentage de l'ordre de 5 % de la radioactivité totale sous forme d'iode inorganique.

Chez les animaux soumis au régime carencé en iode comme chez ceux recevant, en plus, le traitement au PTU, le pourcentage mesuré par différence entre la radioactivité initiale et la radioactivité restant après électrophorèse ne correspond pas au seul iode inorganique qui serait alors surestimé ; il s'y ajoute la radioactivité due aux composés nouveaux de petit poids moléculaire décrits plus haut. Ce pourcentage, chez les animaux recevant un traitement aigu ou chronique au PTU comparés aux témoins sans goitrogène, est augmenté.

La fraction méthanosoluble, inférieure pendant la première journée à celle des témoins sans PTU, leur devient égale 48 heures après l'injection, pour croître régulièrement par la suite et atteindre $17,86 \pm 2,22$ % au bout de dix jours.

Ce phénomène est analogue à ce qui est observé chez les animaux soumis au régime alimentaire pauvre en iode ($15 \mu\text{g}$ d'iode pour 100 grammes de nourriture) additionné de PTU.

Après traitement chronique au PTU et régime carencé en iode, le pourcentage d'iodalbumine est plus important qu'il ne l'est chez les animaux soumis à l'anti-thyroïdien pendant des temps identiques, mais nourris avec une alimentation contenant $15 \mu\text{g}$ d'iode pour 100 grammes de nourriture (voir chapitre VII consacré à l'albumine).

On note, de plus, la présence de préalbumines s'élevant à $0,84 \pm 0,22$ % des composés iodés de la glande thyroïde aux premières heures après l'injection d'isotope et disparaissant par lavage au méthanol acide, en quantité sensiblement égale à celle du régime pauvre en iode additionné de PTU : $0,62 \pm 0,18$ %.

TABLEAU XV

ELECTROPHORÈSE DES EXTRAITS THYROÏDIENS BRUTS (NON HYDROLYSÉS)
CHEZ LES ANIMAUX NOURRIS AU REGIME CARENCÉ EN IODE,
TRAITÉS OU NON AU PTU

Témoins recevant un traitement aigu au PTU	4 heures après l'injection		24 heures après l'injection			
	3 animaux		3 animaux			
Rad. initiale - rad. de la bande après électrophorèse = iode minéral + certaines préalbumines	65,62 ± 6,3 %		14,76 ± 4,31 %			
Méthano-solubles	2,32 ± 0,29 %		7,34 ± 0,62 %			
Protéines iodées	32,06 ± 6,38 %		77,87 ± 3,8 %			
Animaux soumis de façon chronique au PTU	3 heures après l'injection	13 heures après l'injection	24 heures après l'injection	48 heures après l'injection	3 jours après l'injection	10 jours après l'injection
	6 animaux	6 animaux	6 animaux	6 animaux	6 animaux	6 animaux
Rad. initiale - rad. de la bande après électrophorèse = iode minéral + certaines préalbumines	17,07 ± 3,16 %	18,3 ± 2,66 %	9,72 ± 2,26 %	8,11 ± 3,36 %	5,15 ± 2,25 %	10,18 ± 0,73 %
Méthano-solubles	3,06 ± 0,84 %	4,23 ± 0,73 %	3,99 ± 1,22 %	13,31 ± 3,02 %	16,95 ± 2,35 %	17,86 ± 2,22 %
Protéines iodées	79,87 ± 3,02 %	77,47 ± 2,49 %	86,29 ± 2,22 %	78,58 ± 2,5 %	77,9 ± 4,4 %	71,96 ± 2,31 %
Témoins non soumis au PTU	3 heures après l'injection		24 heures après l'injection	48 heures après l'injection	4 jours après l'injection	6 jours après l'injection
	4 animaux		4 animaux	3 animaux	3 animaux	3 animaux
Rad. initiale - rad. de la bande après électrophorèse = iode minéral + certaines préalbumines	4,35 ± 2,44 %		11,54 ± 4,25 %	5,06 ± 0,34 %	5,59 ± 0,28 %	4,33 ± 3,37 %
Méthano-solubles	13,81 ± 2,57 %		12,13 ± 2,67 %	13,13 ± 2,26 %	11,68 ± 1,62 %	26,76 ± 3,45 %
Protéines iodées	81,84 ± 0,5 %		76,33 ± 3,72 %	81,81 ± 2,47 %	82,73 ± 2,51 %	68,9 ± 0,08 %

2 — Chromatographie des extraits thyroïdiens bruts (non hydrolysés)

Chez l'animal nourri au régime pauvre mais non carence en iode (15 µg d'iode pour 100 grammes de nourriture), le pourcentage d'iode inorganique de l'extrait thyroïdien est de l'ordre de 5 %. Après un traitement aigu au PTU, ce pourcentage est de l'ordre de 80 % quatre heures après l'injection de radioiode. Après traitement chronique à l'anti-thyroïdien, l'iode inorganique représente $65,2 \pm 3,2$ % trois heures après l'injection du traceur radioactif.

Lorsque le régime alimentaire est carence en iode (2,9 µg d'iode pour 100 grammes de nourriture), ce pourcentage, très abaissé, est égal à $0,57 \pm 0,1$ % trois heures après injection de radioiode et ne s'élève guère par la suite, chez l'animal non traité au goitrogène (tableau XVI).

TABEAU XVI
CHROMATOGRAPHIE DES EXTRAITS THYROÏDIENS BRUTS (NON HYDROLYSÉS)
CHEZ LES ANIMAUX NOURRIS AU RÉGIME CARENCE EN IODE
TRAITÉS OU NON AU PTU

Témoins recevant un traitement aigu au PTU	4 heures après l'injection		24 heures après l'injection			
	6 animaux		6 animaux			
Origine	$41,54 \pm 4,31\%$		$91,07 \pm 1,62\%$			
Iodure	$55,32 \pm 4,44\%$		$6,32 \pm 0,63\%$			
MIT	$0,53 \pm 0,08\%$		$0,77 \pm 0,2\%$			
DIT			$0,32 \pm 0,03\%$			
Animaux soumis de façon chronique au PTU	3 heures après l'injection	13 heures après l'injection	24 heures après l'injection	48 heures après l'injection	3 jours après l'injection	10 jours après l'injection
	6 animaux	6 animaux	6 animaux	6 animaux	6 animaux	6 animaux
Origine	$88,01 \pm 1,46\%$	$88,76 \pm 0,91\%$	$94,11 \pm 0,71\%$	$92,32 \pm 1,06\%$	$94,36 \pm 0,71\%$	$92,09 \pm 0,97\%$
Iodure	$3,67 \pm 1,4\%$	$6,61 \pm 0,75\%$	$2,63 \pm 0,49\%$	$4,98 \pm 1,69\%$	$3,03 \pm 0,66\%$	$2,39 \pm 0,31\%$
MIT	$2,26 \pm 0,31\%$	$1,31 \pm 0,13\%$	$1,36 \pm 0,2\%$	$1,66 \pm 0,67\%$	$0,98 \pm 0,08\%$	$1,41 \pm 0,09\%$
DIT	$0,95 \pm 0,13\%$	$0,73 \pm 0,07\%$	$0,81 \pm 0,11\%$	$0,47 \pm 0,06\%$	$0,61 \pm 0,06\%$	
Témoins non soumis au PTU	3 heures après l'injection		24 heures après l'injection	48 heures après l'injection	4 jours après l'injection	6 jours après l'injection
	4 animaux		4 animaux	3 animaux	3 animaux	3 animaux
Origine	$98,11 \pm 0,13\%$		$98,69 \pm 0,65\%$	$97,14 \pm 0,41\%$	$98,12 \pm 1,18\%$	$92,61 \pm 0,87\%$
Iodure	$0,57 \pm 0,1\%$		$1,49 \pm 0,09\%$	$1,04 \pm 0,13\%$	$1,52 \pm 0,37\%$	$2,31 \pm 0,39\%$
MIT	$0,77 \pm 0,1\%$		$0,27 \pm 0,03\%$	$0,66 \pm 0,02\%$	$0,82 \pm 0,17\%$	$1,61 \pm 0,13\%$
DIT	$0,39 \pm 0,07\%$		$0,46 \pm 0,17\%$			$0,88 \pm 0,06\%$
Thyronines			$0,69 \pm 0,12\%$			$0,76 \pm 0,17\%$

Le traitement aigu au PTU donne un pourcentage d'iode inorganique de $55,32 \pm 4,44$ % quatre heures après l'injection du traceur. Rappelons (on reverra ce problème plus en détail dans la discussion) que le pourcentage d'iode minéral est égal à $94,4 \pm 1,72$ % sous traitement aigu au PTU, lorsque le régime alimentaire, banal, n'est pas carencé en iode : tableau IV, chapitre III).

Après traitement chronique au PTU, la chromatographie montre un pourcentage de l'ordre de 2,4 à 6,6 % de la radioactivité totale sous forme d'iode inorganique, selon le moment après l'injection du traceur où l'on se place. Ce pourcentage, faible, est néanmoins plus élevé que celui des témoins non soumis au PTU.

Si l'on retrouve le même phénomène que celui décrit précédemment chez les animaux nourris avec le régime pauvre en iode, à savoir, la diminution du pourcentage d'iode minéral chez les animaux soumis de façon chronique à l'anti-thyroïdien comparés aux témoins traités de façon aiguë au goitrogène, ce phénomène existe ici à un degré plus considérable. Cela encore semble dû précisément à la faible teneur en iode du régime alimentaire auquel sont soumis nos animaux. La presque totalité de l'iode se trouve liée aux protéines qui restent à l'origine. Une petite fraction, de l'ordre de 2 à 3 %, migre avec le R_f des acides aminés iodés libres ; ces radioactivités, faible au niveau de la MIT, plus faible encore au niveau de la DIT, n'augmentent pas avec le temps. Cette présence d'iodotyrosines libres ne constitue pas une différence avec le témoin non traité au goitrogène ; contrairement à ce dernier, il ne semble pas y avoir d'iodothyronines libres.

La méthode chromatographique employée avec des solvants butanoliques permet une mesure valable de l'iode inorganique de l'extrait thyroïdien brut. Les composés de faible poids moléculaire qui migraient de façon voisine de celle de l'iode minéral en électrophorèse restent ici à l'origine (149).

Le régime alimentaire, carencé en iode, favorise donc l'ioduration des protéines malgré le traitement au PTU.

Alors qu'avec le régime pauvre en iode, les iodoprotéines de l'extrait thyroïdien brut, de l'ordre de 10 % sous traitement aigu au goitrogène, s'élevaient à $26,1 \pm 5,2$ % sous traitement chronique, ce qui mettait en évidence une amélioration de l'organification résultant de la chronicité de l'administration de l'antithyroïdien, le régime carencé en iode permet une bien meilleure mise en valeur de ce phénomène puisque le pourcentage des iodoprotéines restant à l'origine passe de $41,5 \pm 4,3$ % dans le traitement aigu au PTU à $88 \pm 1,4$ % dans le traitement chronique, trois heures après l'injection du traceur radioactif. Rappelons ici qu'avec un régime alimentaire à teneur en iode banale, l'organification est presque nulle avec un traitement aigu au PTU (chapitre III).

3 — Rapport T/S

Le calcul de ce qu'on appelle habituellement rapport T/S, c'est-à-dire le rapport de la radioactivité d'un milligramme de thyroïde sur la radioactivité d'un même poids de sérum, a été effectué dans le cas du traitement aigu au PTU chez les animaux soumis à la carence iodée et sacrifiés quatre heures après l'injection du traceur radioactif. Ce calcul,

fait en prenant la fraction inorganique de la radioactivité thyroïdienne et la radioactivité totale du sérum qui ne contient pas encore d'iode organique quatre heures après l'injection, montre une valeur égale à 112 ± 24 , alors que celles trouvées chez l'animal nourri au régime pauvre en iode soumis au goitrogène sont de 141 ± 15 pour un traitement aigu et de 111 ± 14 pour un traitement chronique.

L'évaluation du rapport T/S est effectuée habituellement une heure après l'injection d'iode radioactif, au moment où toute la radioactivité thyroïdienne se trouve encore sous forme minérale (159), bien qu'il ait été montré que l'équilibre de ce rapport, atteint au bout de 40 minutes (162), reste stable jusqu'à 250 minutes après l'injection du traceur (156) ; c'est bien ce que nous avons trouvé chez l'animal nourri au régime riche en iode chez lequel l'expérience, faite de façon systématique (chapitre III), donne une valeur de 147 ± 10 pour le rapport calculé une heure après l'injection du traceur et de 141 ± 22 quand le même calcul est effectué au bout de quatre heures.

Repris dans le cas du régime de carence iodée chez six animaux traités de façon aiguë au PTU et sacrifiés une heure après l'injection du traceur, le calcul du rapport T/S montre une valeur de 135 ± 11 .

Nous avons ainsi confirmé la non variation de ce rapport entre 60 et 240 minutes après l'injection du traceur dans le cas du régime carencé en iode, malgré une certaine élaboration des résultats à laquelle nous avons dû nous livrer pour tenir compte d'une organification partielle de l'iode, sous PTU même aigu, chez les animaux soumis à ce régime, ce qui montre que nous pouvions faire ces corrections.

Nous n'avons pas calculé le rapport T/S chez l'animal traité de façon chronique au PTU et soumis à une alimentation carencée en iode, car l'organification y est très importante et le pourcentage d'iode minéral très faible, ce qui rend aléatoire sa mesure.

Toutes ces valeurs du rapport T/S étant extrêmement voisines alors que nos conditions expérimentales varient considérablement - l'expérience a été conduite avec trois régimes alimentaires à teneurs en iode différentes : $60 \mu\text{g}$, $15 \mu\text{g}$ et $2,9 \mu\text{g}$ pour 100 grammes de nourriture et les sacrifices ont été effectués une heure, trois heures ou quatre heures après l'injection du traceur - nous avons repris l'expérience avec douze animaux de la lignée C 57 bl nourris aux régimes riche ou carencé en iode, traités de façon aiguë au PTU et sacrifiés une heure après l'injection de traceur radioactif.

Les rapports T/S sont semblables avec ces deux régimes, puisqu'on obtient une valeur égale à 127 ± 16 avec l'alimentation riche en iode et à 126 ± 25 avec le régime carencé.

Notons rapidement (nous reprendrons ce problème dans la discussion) que nos données démentent celles obtenues par d'autres auteurs.

4 — Chromatographie des extraits thyroïdiens hydrolysés

Dans tous les groupes est notée une petite augmentation du pourcentage d'iode minéral qui existait avant hydrolyse ; cela est dû à la désioduration de l'iode protéinique, en cours d'opération.

TABLEAU XVII
CHROMATOGRAPHIE DES EXTRAITS THYROÏDIENS HYDROLYSES
CHEZ LES ANIMAUX NOURRIS AU REGIME CARENCE EN IODE,
TRAITES OU NON AU PTU

Témoins recevant un traitement aigu au PTU	4 heures après l'injection		24 heures après l'injection	48 heures après l'injection		
	6 animaux		6 animaux	3 animaux		
Origine	0,31 ± 0,067 %		1,97 ± 0,69 %	6,7 ± 2,9 %		
Iodure	58,7 ± 4,87 %		9,06 ± 1,54 %	8,58 ± 0,62 %		
MIT	32,04 ± 3,83 %		73,86 ± 2,68 %	64,68 ± 3,55 %		
DIT	6,27 ± 1,29 %		11,24 ± 2,4 %	14,6 ± 0,65 %		
Thyronines	0,69 ± 0,41 %		2 ± 0,53 %	2,17 ± 0,58 %		
MIT/DIT	5,92 ± 0,67		7,05 ± 1,52	4,43 ± 0,05		
Thyronines acides aminés	1,79 ± 1,23 %		2,34 ± 0,63 %	2,67 ± 0,006 %		
T ₃ /T ₄	0,63 ± 0,33		0,72 ± 0,22	0,61 ± 0,005		
Animaux soumis de façon chronique au PTU	3 heures après l'injection	13 heures après l'injection	24 heures après l'injection	48 heures après l'injection	3 jours après l'injection	10 jours après l'injection
	6 animaux	6 animaux	6 animaux	6 animaux	6 animaux	6 animaux
Origine	1,64 ± 0,25 %	1,55 ± 0,12 %	3,23 ± 0,52 %	4,51 ± 0,64 %	4,72 ± 0,56 %	10,28 ± 1,03 %
Iodure	7,41 ± 1,11 %	8,55 ± 0,63 %	7,12 ± 1,11 %	8,87 ± 1,2 %	9,28 ± 1,27 %	10,61 ± 0,7 %
MIT	75,68 ± 1,71 %	74,5 ± 1,47 %	73,87 ± 1,92 %	69,22 ± 2,75 %	67,52 ± 2,87 %	54,42 ± 1,89 %
DIT	6,98 ± 0,51 %	10,97 ± 0,67 %	11,38 ± 0,81 %	12,77 ± 2,18 %	13,03 ± 1,04 %	15,83 ± 1,34 %
Thyronines	2,43 ± 0,53 %	1,47 ± 0,33 %	1,92 ± 0,17 %	2,53 ± 0,45 %	2,85 ± 0,32 %	3,94 ± 0,28 %
MIT/DIT	11,47 ± 0,23	7,07 ± 0,5	6,88 ± 0,68	6,29 ± 1,24	5,61 ± 0,85	3,4 ± 0,2
Thyronines acides aminés	2,97 ± 0,66 %	1,74 ± 0,4 %	2,28 ± 0,24 %	3,1 ± 0,54 %	3,63 ± 0,5 %	5,58 ± 0,44 %
T ₃ /T ₄	4,02 ± 1,38	1,19 ± 0,08	1,92 ± 0,18	2,09 ± 0,34	1,37 ± 0,22	1,44 ± 0,11
Témoins non soumis au PTU	3 heures après l'injection		24 heures après l'injection	48 heures après l'injection	4 jours après l'injection	6 jours après l'injection
	4 animaux		4 animaux	3 animaux	3 animaux	3 animaux
Origine	0,7 ± 0,028 %		1,68 ± 0,26 %	2,47 ± 0,49 %	4,51 ± 1,16 %	6,8 ± 0,93 %
Iodure	1,83 ± 0,1 %		4,98 ± 0,57 %	3,07 ± 0,57 %	4,35 ± 0,81 %	6,78 ± 0,7 %
MIT	73,53 ± 2,37 %		52,77 ± 2,32 %	54,79 ± 0,63 %	49,75 ± 0,6 %	45,48 ± 1,11 %
DIT	18,94 ± 1,08 %		27,25 ± 1,79 %	24,75 ± 0,78 %	27,71 ± 1,47 %	24,16 ± 0,47 %
Thyronines	3,37 ± 0,75 %		10,74 ± 1 %	13,51 ± 0,99 %	11,79 ± 1,52 %	13,75 ± 2,46 %
MIT/DIT	3,98 ± 0,33		1,97 ± 0,17	2,22 ± 0,06	1,82 ± 0,13	1,88 ± 0,08
Thyronines acides aminés	3,64 ± 0,83 %		13,58 ± 1,58 %	15,38 ± 2,37 %	15,18 ± 1,82 %	19,78 ± 3,74 %
T ₃ /T ₄	1,82 ± 0,05		1,48 ± 0,22	1,45 ± 0,07	1,22 ± 0,23	1,75 ± 0,63

La tache d'origine existant avant hydrolyse a disparu, se décomposant en acides aminés iodés avec prédominance de la MIT ; le pourcentage de DIT augmente avec le temps (tableau XVII).

Chez les animaux témoins au régime carencé en iode, le pourcentage de thyronines mesuré sur le chromatogramme est égal à $3,37 \pm 0,75 \%$ trois heures après l'injection de radioiode ; il croît régulièrement jusqu'à la 24e heure pour ne plus guère varier alors et se stabiliser aux environs de 13% (cf. figure 11).

Ces thyronines correspondent à 3,18 % de la radioactivité totale injectée, trois heures après l'injection, et sont supérieures à 7 % au bout de 24 et 48 heures ; quatre et six jours plus tard, elles représentent environ 2,5% du traceur (tableau XVIII et figure 12). La courbe de la figure 12 montre nettement la sécrétion des deux compartiments thyroïdiens : tout d'abord le compartiment rapide qui synthétise vite les thyronines dont le pourcentage est maximal dès la 24e heure et qui les sécrète également très vite, ensuite le compartiment lent, au-delà du quatrième jour.

Le rapport MIT/DIT, situé aux environs de 4 à la troisième heure, baisse environ de moitié à la 24e heure et reste relativement stable par la suite (figure 11). On note une prédominance de la triiodothyronine par rapport à la thyroxine, et le rapport T_3/T_4 a une valeur moyenne presque constante de l'ordre de 1,5.

Le rapport $\frac{T_3/T_4}{MIT/DIT}$ augmente avec le temps ; il s'élève rapidement entre la 3e et la 24e heure, passant de 0,47 à la 3e heure à 0,74 à la 24e ; il reste relativement stable entre le premier et le quatrième jour après l'injection du traceur puisqu'il est égal à 0,65 le deuxième jour et à 0,66 le quatrième et atteint 0,92 au bout de six jours (figure 13) : la valeur élevée de ce rapport dénote un très haut degré de stimulation thyroïdienne (138).

TABLEAU XVIII
QUANTITÉ DE THYRONINES DANS L'EXTRAIT THYROÏDIEN,
EN POURCENTAGE DE LA RADIOACTIVITÉ INJECTÉE,
CHEZ L'ANIMAL NOURRI AU RÉGIME CARENCÉ EN IODE, TRAITÉ OU NON AU PTU

3 heures après l'injection	13 heures après l'injection	24 heures après l'injection	48 heures après l'injection	3 jours après l'injection	4 jours après l'injection	6 jours après l'injection	10 jours après l'injection
Traitement aigu au PTU							
0,03 ± 0,017 %		0,04 ± 0,01 %	0,008 ± 0,002 %				
Traitement chronique au PTU							
1,26 ± 0,27 %	0,57 ± 0,13 %	0,76 ± 0,07 %	0,68 ± 0,12 %	0,77 ± 0,09 %			0,26 ± 0,02 %
Sans traitement au PTU							
3,18 ± 0,7 %		7,82 ± 0,73 %	7,03 ± 0,51 %		2,46 ± 0,32 %	2,74 ± 0,49 %	

FIGURE 11.

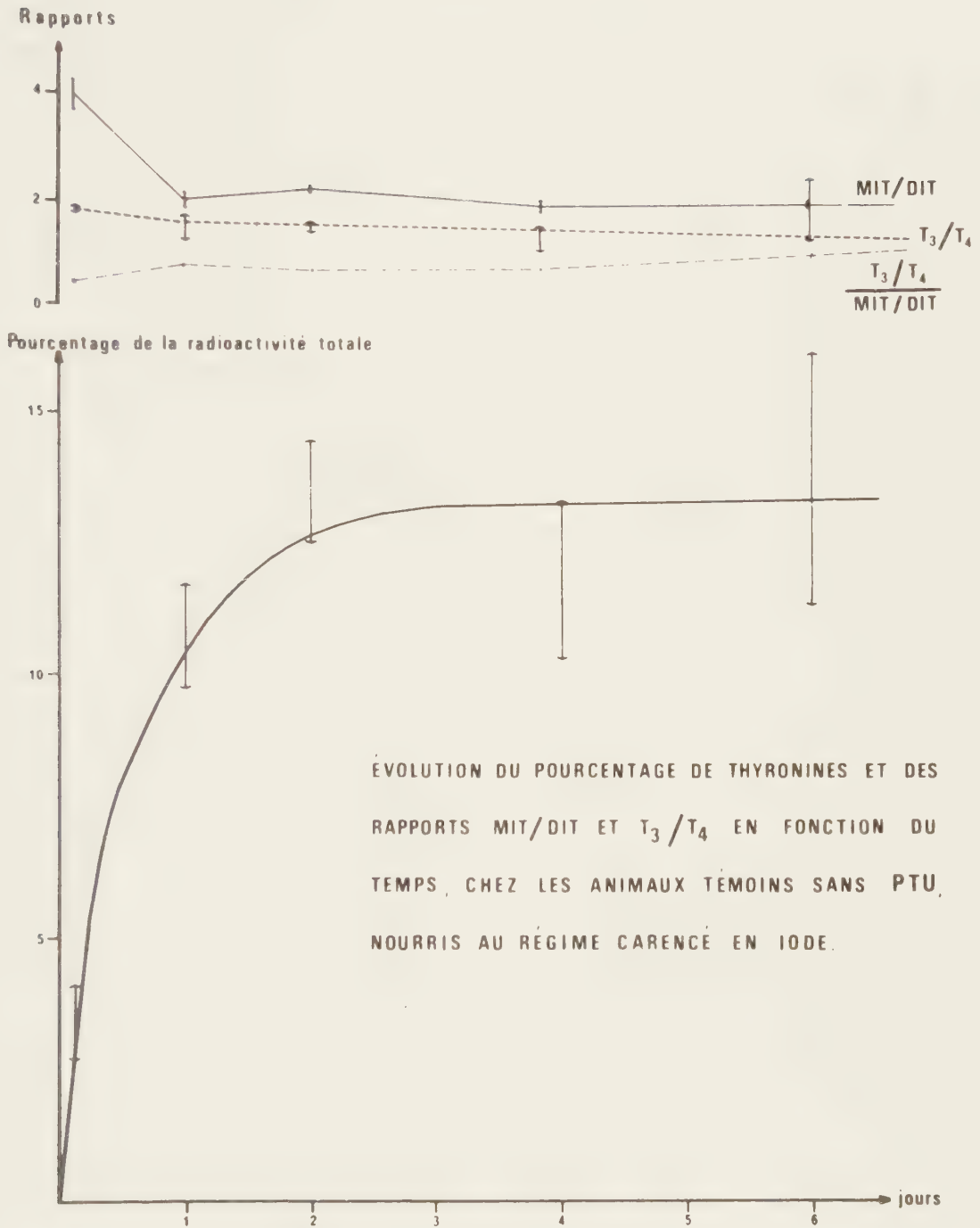


FIGURE 12



FIGURE 13

ÉVOLUTION DU RAPPORT $\frac{T_3/T_4}{MIT/DIT}$ CHEZ L'ANIMAL NOURRI AU RÉGIME DE CARENCE IODÉE, TRAITÉ DE FAÇON CHRONIQUE AU PTU OU NON SOUMIS AU GOITROGÈNE



Chez les animaux carencés en iode, soumis à un traitement aigu au PTU, le pourcentage de thyronines, quatre heures après l'injection de radioiode, est négligeable ; mais au bout de vingt-quatre heures, ce pourcentage atteint $2 \pm 0,53 \%$ et reste stationnaire par la suite. Exprimée en pourcentage de la radioactivité injectée, la quantité de thyronines est pratiquement nulle, montrant le blocage quasi-total causé par le traitement aigu au PTU : 0,03 à 0,04 %, quatre heures et vingt quatre heures après l'injection et 0,008 % au bout de quarante-huit heures ; la synthèse hormonale, égale au 1/100 de celle des témoins aux premières heures après l'injection, n'atteint plus que le 1/200 de leur valeur vingt-quatre heures plus tard et le 1/1000 au bout de quarante-huit heures (cf. tableau XVIII et figure 12).

Le rapport MIT/DIT, élevé, ne décroît pas pendant les premières 24 heures. Le rapport T_3/T_4 est inférieur à l'unité et le rapport $\frac{T_3/T_4}{MIT/DIT}$, égal à 0,1, reste constant pendant les deux jours qui suivent l'injection du traceur.

Chez les animaux soumis de façon chronique au PTU, des taches de thyronines, visibles sur les radiochromatogrammes effectués dans les deux solvants utilisés, ont été observées chez tous les animaux, quel que soit le temps après l'injection du traceur où l'on se place (figure 14). Pour préciser si ces taches, migrant dans les deux solvants à l'emplacement des thyronines, sont bien dues à des hormones, des chromatographies sur papier à double dimension ont été pratiquées sur l'extrait thyroïdien hydrolysé auquel ont été ajoutés les différents amino-acides stables dont il s'agit de déterminer la présence éventuelle : la thyroxine, la triiodothyronine, la diiodothyronine ou les trois thyronines stables ensemble ont été ainsi additionnées à l'extrait thyroïdien examiné.

Dans tous les cas étudiés, a été constatée la coïncidence des taches stables colorées du chromatogramme, T_3 (ou T_2) et T_4 , avec la tache radioactive ayant provoqué un noircissement du film apposé sur l'échantillon thyroïdien à analyser (cf. figure 15). Mais il ne nous a pas été possible de déterminer avec certitude la présence de T_2 car, dans les solvants utilisés en effet, les mobilités de T_2 et de T_3 sont les mêmes.

Le pourcentage d'hormones, pas très élevé, augmente régulièrement avec le temps pour atteindre 4 % au bout de dix jours. Ce pourcentage, qui passe de 2 à 4 % entre le premier et le dixième jour, n'évolue pas régulièrement aux premières heures après l'injection (cf. figure 16). Le pourcentage de thyronines, trois heures après l'injection, est égal à $2,43 \pm 0,53\%$; cette valeur de la troisième heure mérite une mention particulière.

Elle est, en effet, sensiblement plus élevée que celle de la 13e ou de la 24e heure, et significativement différente de la valeur théorique qu'elle devrait avoir si la courbe de formation des thyronines passait par l'origine ; en effet, si la courbe de formation des hormones thyroïdiennes chez les animaux au PTU chronique ressemblait à celle des témoins sans PTU (figure 11), sa valeur théorique serait alors aux environs de 0,5 (cf. figure 16).

Il semble donc que le compartiment actif du parenchyme thyroïdien échappe, plus que le reste, à l'action du goitrogène.

Dans les deux premiers jours qui suivent l'injection du traceur et si l'on excepte la valeur de la première mesure, le pourcentage de thyronines-calculé en fonction de la radioactivité

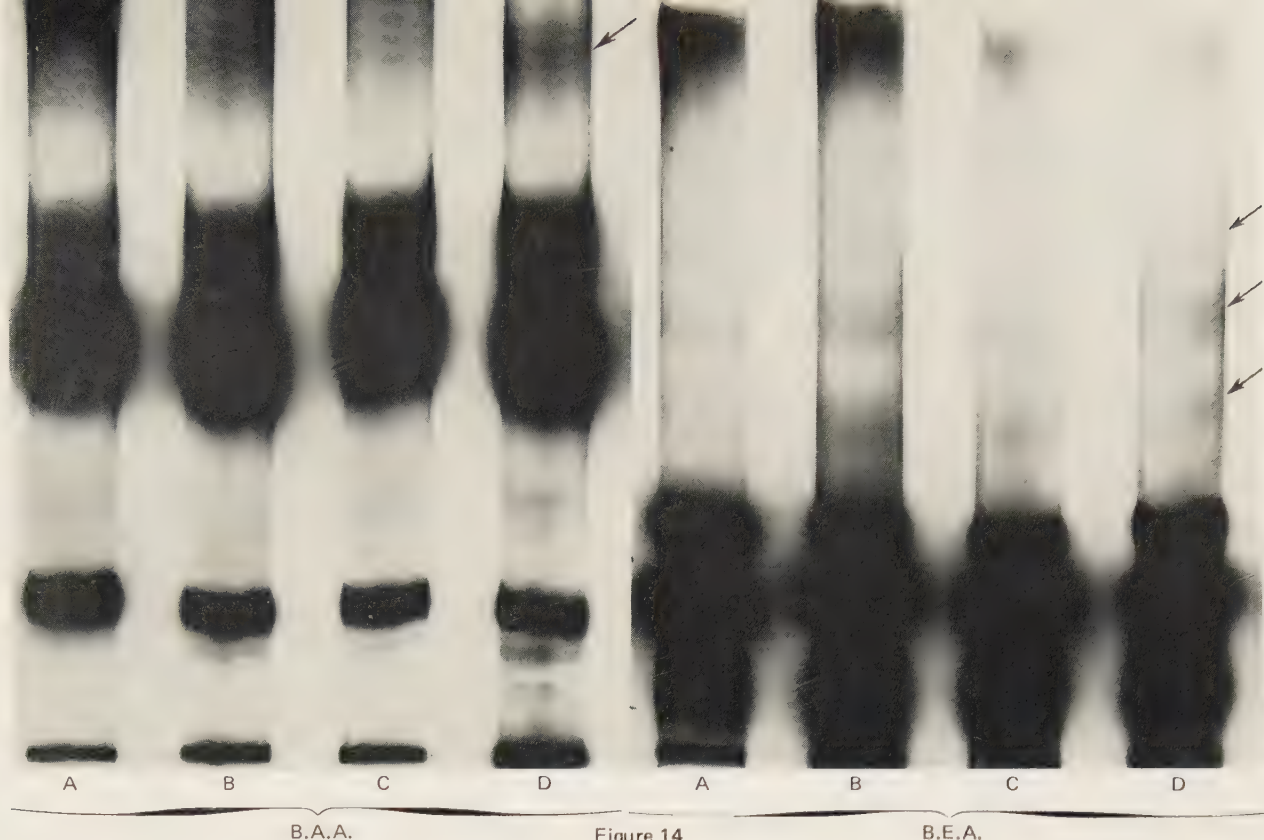


Figure 14

Chromatographies de l'extrait thyroïdien hydrolysé, effectuées en solvants butanol acide acétique —BAA— et butanol éthanol ammoniac —BEA—, chez l'animal XVII nc soumis au régime de carence iodée et traité de façon chronique au PTU. Sur la figure sont représentés des radio-chromatogrammes* d'extraits thyroïdiens d'animaux sacrifiés 3 heures après (A), 13 heures après (B), 24 heures après (C) et 48 heures après (D) l'injection du traceur radioactif.

+ T2 + T3 + T4
stables

+ T4 stable

+ T3 stable

+ T2 stable

sans thyronine
stable

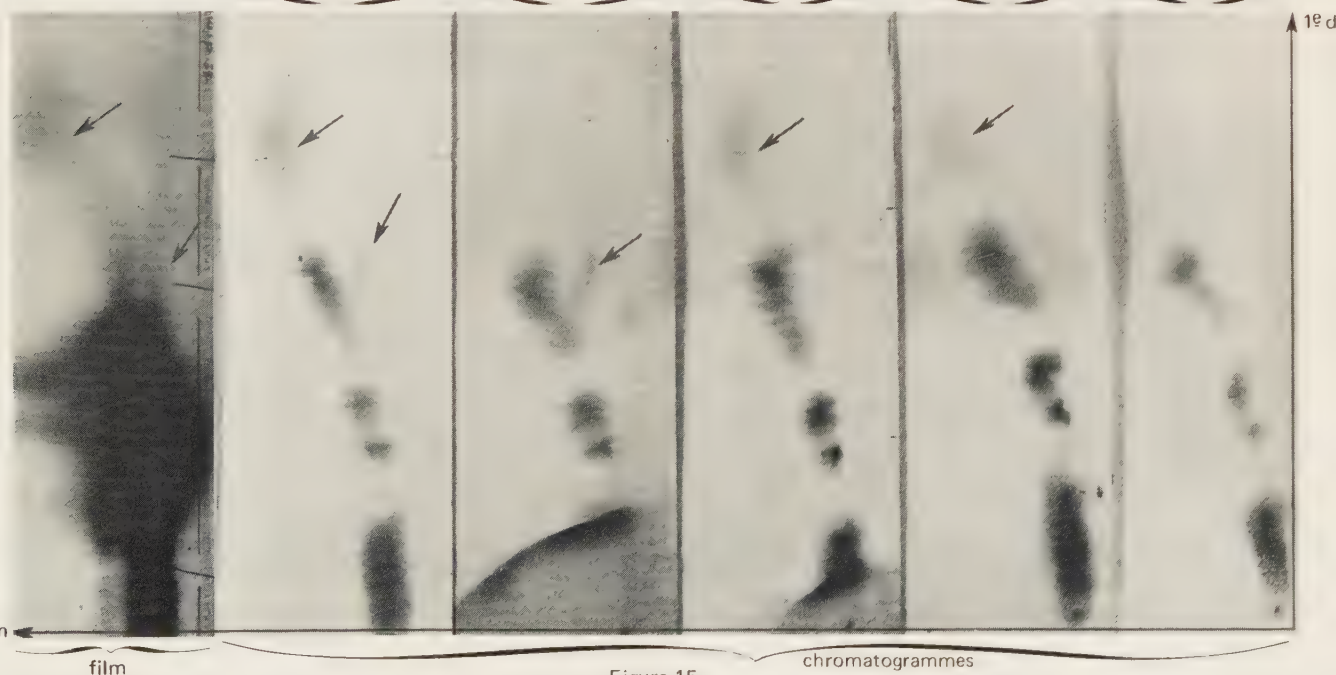


Figure 15

Chromatographies en double dimension de l'extrait thyroïdien hydrolysé, chez l'animal XVII nc nourri au régime carencé en iode et traité de façon chronique au PTU.

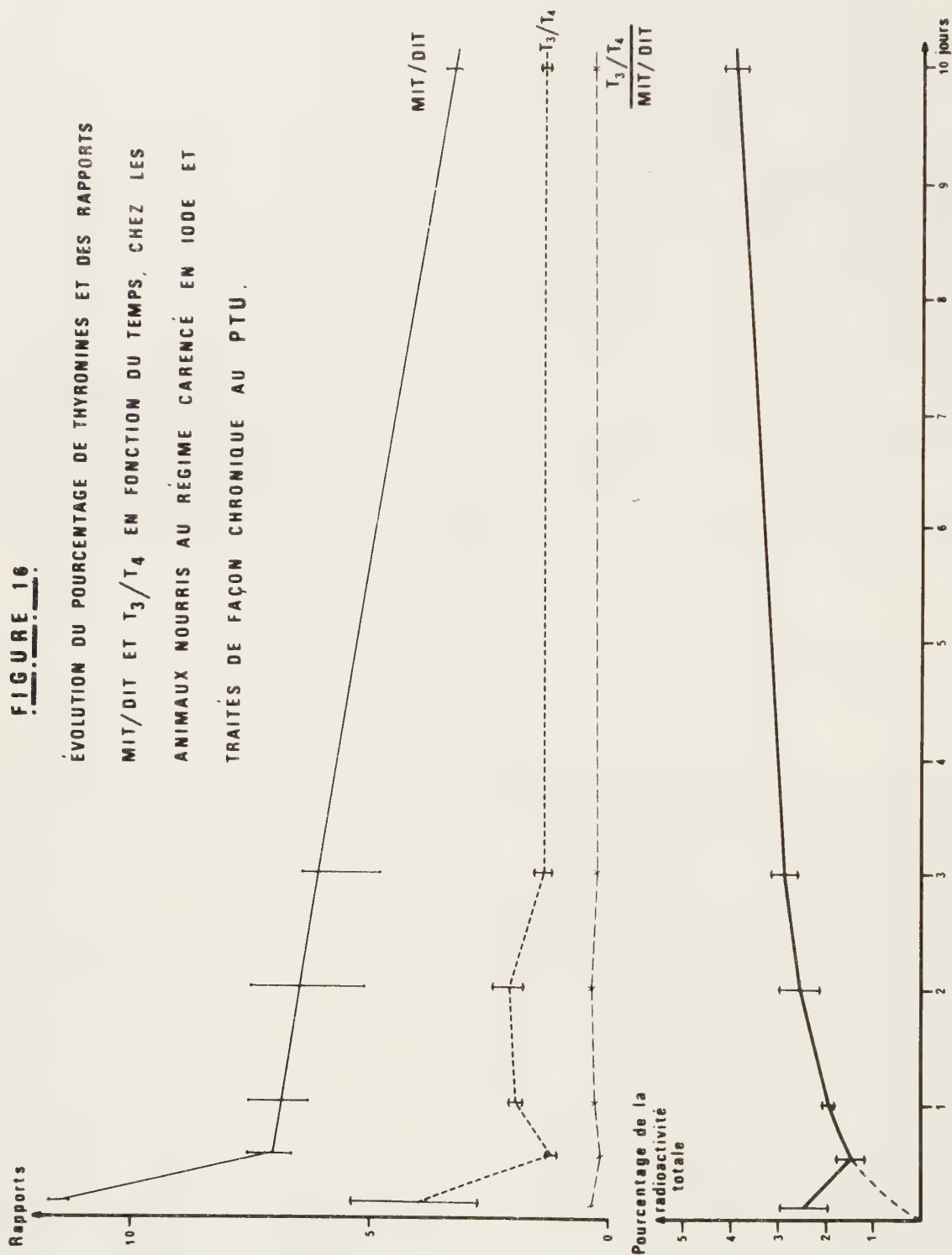
A l'extrait thyroïdien ont été ajoutées des thyronines comme entraîneurs.

Première dimension dans le butanol éthanol ammoniac ; deuxième dimension dans le solvant amylique tertiaire.

* Les films des figures 14 et 15 ont été fortement surexposés pour mettre bien en évidence les taches d'iodothyronines qui représentent une faible fraction de la radioactivité totale.

FIGURE 16.

ÉVOLUTION DU POURCENTAGE DE THYRONINES ET DES RAPPORTS
MIT/DIT ET T_3/T_4 EN FONCTION DU TEMPS, CHEZ LES
ANIMAUX NOURRIS AU RÉGIME CARENCÉ EN IODE ET
TRAITÉS DE FAÇON CHRONIQUE AU PTU.



injectée - est, chez l'animal en régime de carence iodée et traité de façon chronique au PTU, en apparence égal au 1/10 de celui du témoin non traité au goitrogène (tableau XVIII et figure 12). Pourtant, dans le cas du traitement chronique au PTU, le compartiment actif se manifeste avant la 24e heure et les thyronines, exprimées en pourcentage de la radioactivité injectée, sont égales à 1,26 % (tableau XVIII et figure 12) ; ces dernières s'élèvent à 7,5 % de la radioactivité injectée, chez le témoin non soumis au goitrogène, dont le compartiment actif se manifeste de la 24e heure au deuxième jour après l'injection du traceur : $7,5/1,25 = 6$.

Chez l'animal traité de façon chronique au PTU, les thyronines du compartiment lent, qui commence dès la 24e heure, sont égales à 0,7 %, alors que celles du témoin non traité au goitrogène, égales à 2,5 %, ne commencent que le quatrième jour : $2,5/0,7 = 3,5$.

Le rapport des contenus totaux en thyronines - chez l'animal soumis à la carence iodée, traité de façon chronique au PTU ou non soumis au goitrogène - évalué en effectuant le rapport des surfaces des courbes de la figure 12, est égal à 6,21.

La chronicité du traitement au PTU s'accompagne donc d'une reprise de la synthèse hormonale ; cette dernière, inexistante lors du traitement aigu puisque de 100 à 1000 fois inférieure à celle des témoins sans PTU, augmente considérablement et atteint les 17/100 de l'activité thyroïdienne des témoins sans goitrogène après cinq mois de traitement à l'anti-thyroïdien.

Ainsi, sous traitement chronique au PTU, les animaux sont très hypothyroïdiens puisque leur synthèse hormonale ne représente que le sixième de celle des témoins sans goitrogène, alors que la rétention de radioiode, dans la glande thyroïde isolée, représente la moitié (55/100) de celle des témoins sans PTU.

Le rapport MIT/DIT est environ trois fois plus élevé que celui du témoin sans goitrogène, lors du traitement chronique au PTU, quel que soit le moment après l'injection du traceur où l'on se place ; comme chez le témoin, sa valeur est très élevée à la troisième heure après l'injection du traceur - 11,5 - puis accuse une baisse brutale dès la treizième heure - 7,07 - et ne diminue plus que légèrement dans les jours qui suivent.

L'évolution du rapport T_3/T_4 , en fonction du temps, suit une courbe assez voisine de celle du rapport MIT/DIT puisque sa valeur est également élevée trois heures après l'injection - 4,02 - et diminue ensuite ; le rapport T_3/T_4 de l'animal recevant un traitement chronique au goitrogène est légèrement supérieur à celui du témoin non soumis au PTU pendant les deux premiers jours qui suivent l'injection du traceur et lui devient égal plus tardivement.

Chez l'animal traité de façon chronique au PTU, les valeurs du rapport T_3/T_4 , si l'on excepte celle de la troisième heure après l'injection du traceur, sont un peu plus élevées mais assez voisines de celles du témoin non soumis au goitrogène, alors qu'une différence d'un facteur 3 se manifeste entre leurs rapports MIT/DIT ; cela détermine une modification très importante du rapport $\frac{T_3/T_4}{MIT/DIT}$. Ce rapport, après une diminution brutale entre la troisième et la treizième heure après l'injection du traceur - 0,34 et 0,17 - reste relativement stable de la 24e heure au troisième jour - 0,28 ; 0,36 ; 0,26 - et augmente

légèrement par la suite puisqu'il atteint 0,43 au dixième jour (figure 13) et que le même rapport est égal à 0,7. Nous verrons, dans la discussion, le sens que nous accorderons à ces variations.

E — Electrophorèse du sérum

Le tableau XIX donne les pourcentages des trois fractions : iode minéral, méthanosolubles et iodoprotéines pour les animaux témoins sans PTU et ceux traités de façon aiguë et chronique au PTU.

TABLEAU XIX
ELECTROPHORESE DU SERUM.
CHEZ LES ANIMAUX NOURRIS AU REGIME CARENCE EN IODE.
TRAITÉS OU NON AU PTU

Témoins recevant un traitement aigu au PTU	4 heures après l'injection		24 heures après l'injection	48 heures après l'injection		
	3 animaux		3 animaux	3 animaux		
Iode minéral	99,73 ± 0,08 %		79,98 ± 14,6 %	20,38 ± 6,44 %		
Méthanosolubles	0		10,64 ± 10,3 %	24,8 ± 10,6 %		
Protéines iodées	0,27 ± 0,08 %		9,38 ± 4,68 %	54,94 ± 14,94 %		
Animaux soumis de façon chronique au PTU	3 heures après l'injection	13 heures après l'injection	24 heures après l'injection	48 heures après l'injection	3 jours après l'injection	10 jours après l'injection
	6 animaux	6 animaux	6 animaux	6 animaux	6 animaux	6 animaux
Iode minéral	97,26 ± 0,36 %	82,15 ± 1,94 %	68,04 ± 6,66 %	48,06 ± 6,3 %	41,92 ± 2,63 %	13,44 ± 2,74 %
Méthanosolubles	0,63 ± 0,11 %	8,84 ± 1,96 %	27,21 ± 3,86 %	26,27 ± 6,7 %	21,39 ± 2,69 %	14,46 ± 6,6 %
Protéines iodées	2,11 ± 0,76 %	9,31 ± 0,76 %	20,75 ± 3,99 %	25,67 ± 6,9 %	36,69 ± 3,12 %	72,11 ± 6,3 %
Témoins non soumis au PTU	3 heures après l'injection		24 heures après l'injection	48 heures après l'injection	4 jours après l'injection	6 jours après l'injection
	4 animaux		4 animaux	3 animaux	3 animaux	3 animaux
Iode minéral	88,42 ± 4,39 %		17,29 ± 1,27 %	14,64 ± 4,3 %	12,24 ± 1,22 %	5,48 ± 1,26 %
Méthanosolubles	7,38 ± 3,34 %		75,93 ± 2,11 %	81,86 ± 4,68 %	84,36 ± 0,43 %	84,36 ± 3,81 %
Protéines iodées	4,2 ± 1,35 %		6,78 ± 0,89 %	3,5 ± 0,5 %	3,4 ± 0,88 %	10,16 ± 6 %

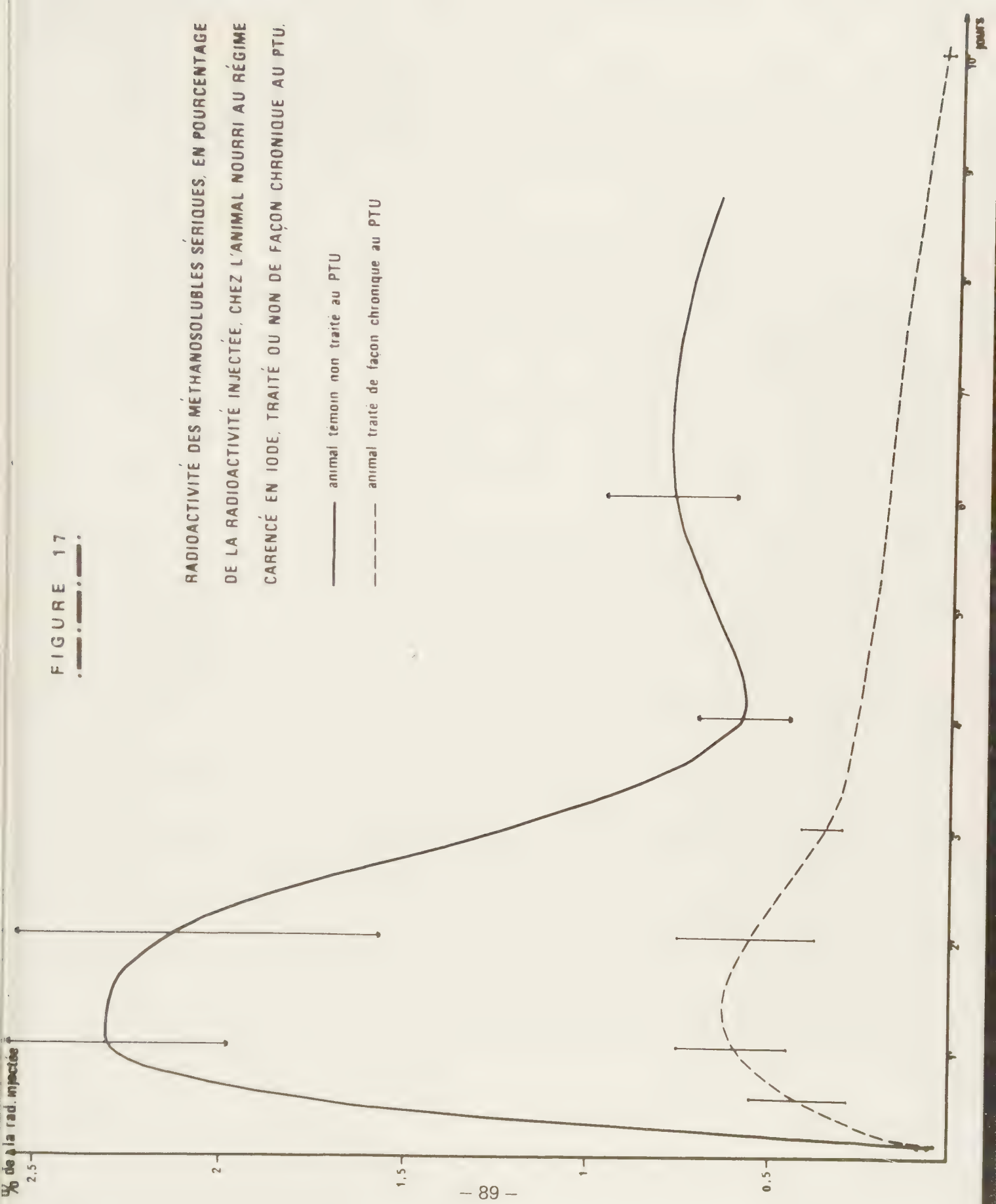
Dans le sérum des animaux témoins non traités au PTU la présence, en quantité très importante, de fraction méthanosoluble qui contient essentiellement les hormones thyroïdiennes est à souligner. Dès la troisième heure qui suit l'injection du traceur les

% de la rad. injectée

FIGURE 17

RADIOACTIVITÉ DES MÉTHANOSOLUBLES SÉRIQUES, EN POURCENTAGE
DE LA RADIOACTIVITÉ INJECTÉE, CHEZ L'ANIMAL NOURRI AU RÉGIME
CARENCE EN IODE, TRAITÉ OU NON DE FAÇON CHRONIQUE AU PTU.

— animal témoin non traité au PTU
- - - animal traité de façon chronique au PTU



méthanosolubles atteignent 7 % ; ils sont de 75 % à la 24e heure et restent très élevés jusqu'au 6e jour. En pourcentage de la radioactivité injectée, les méthanosolubles (tableau XX et figure 17) reflètent très nettement la sécrétion des deux compartiments thyroïdiens que nous avons montrés au moyen des analyses de mesures externes et par l'étude des hydrolysats thyroïdiens.

TABEAU XX
RADIOACTIVITÉ DES MÉTHANOSOLUBLES SÉRIQUES,
EN POURCENTAGE DE LA RADIOACTIVITÉ INJECTÉE

	3 heures après l'injection	13 heures après l'injection	24 heures après l'injection	48 heures après l'injection	3 jours après l'injection	10 jours après l'injection
Traitement aigu au PTU	0		$0,02 \pm 0,01 \%$	$0,03 \pm 0,008 \%$		
Traitement chronique au PTU	$0,05 \pm 0,005 \%$	$0,42 \pm 0,14 \%$	$0,61 \pm 0,15 \%$	$0,55 \pm 0,31 \%$	$0,36 \pm 0,06 \%$	$0,05 \pm 0,02 \%$
Sans traitement au PTU	$0,08 \pm 0,03 \%$		$2,34 \pm 0,36 \%$	$2,07 \pm 0,5 \%$	$0,58 \pm 0,13 \%$ (4 jours après l'injection)	$0,78 \pm 0,19 \%$ (6 jours après l'injection)

Sous traitement aigu au PTU, dans les premières heures qui suivent l'injection du traceur, toute la radioactivité se trouve pratiquement sur la fraction qui migre comme iode minéral ; cette fraction ne représente plus que 20 % de la radioactivité de la bande, 48 heures après l'injection, tandis que méthanosolubles et protéines iodées augmentent (tableau XIX). Exprimés en pourcentage de la radioactivité injectée, ces méthanosolubles sont en quantité tellement minime (tableau XX) qu'on ne peut les porter sur la figure 17 où ils ne se distingueraient pas de l'axe des abscisses. Quant à la fraction iode minéral, tracée en coordonnées semi-logarithmiques, elle diminue rapidement, avec pratiquement une seule pente de décroissance (figure 18), montrant qu'il s'agit du traceur initialement injecté, sans grande sécrétion thyroïdienne.

En revanche, chez les animaux soumis au traitement chronique au PTU, la fraction méthanosoluble qui contient les hormones, lorsqu'elles existent, atteint déjà 8,5 % de la bande totale 13 heures après l'injection du traceur (tableau XIX) ; elle varie de 21 à 26 % entre le premier et le troisième jour, pour être encore égale à 14 % au bout de dix jours. Les protéines iodées elles-mêmes augmentent progressivement. Les radioactivités des méthanosolubles sériques, calculées en pourcentage de la radioactivité injectée (tableau XX), ont été portées sur la courbe de la figure 17. La fraction méthanosoluble, chez l'animal soumis à un traitement chronique au PTU, est d'allure comparable, quoique de taux plus faible, à celle des témoins non soumis au goitrogène ; sa valeur correspond au quart de celle des témoins pendant les trois premiers jours qui suivent l'injection du traceur. La radioactivité de l'iode minéral baisse rapidement pendant les premières 24 heures mais avec une pente moins prononcée et une période plus grande que celle des animaux traités de façon aiguë au PTU (nous discuterons de ce problème dans le paragraphe traitant de la rétention tissulaire de l'iode) ; elle évolue par la suite en diminuant plus lentement, ce qui indique alors la provenance thyroïdienne de cette fraction inorganique (figure 18).

% de la radioactivité
injectée

FIGURE 18

.....

RADIOACTIVITÉ DE LA FRACTION IODE MINÉRAL DU MILLILITRE DE SÉRUM, EN POURCENTAGE DE LA RADIOACTIVITÉ INJECTÉE, CHEZ L'ANIMAL NOURRI AU RÉGIME CARENCÉ EN IODE ET TRAITÉ DE FAÇON AIGUE (en injections) OU CHRONIQUE AU PTU.

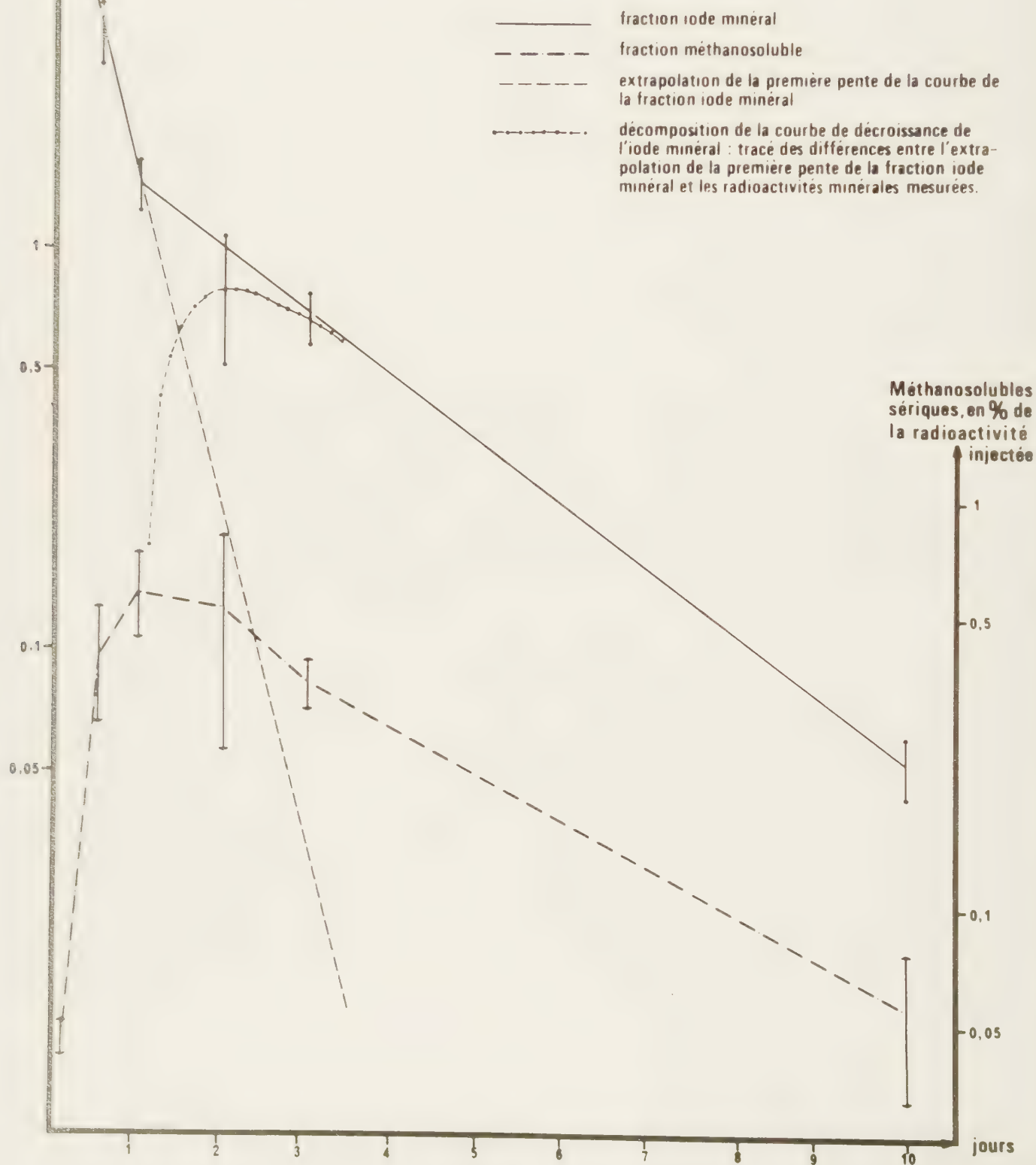
----- traitement chronique au PTU
—— traitement aigu au PTU



de minéral sérique, en
de la radioactivité
injectée

FIGURE 19

RADIOACTIVITÉ DES FRACTIONS "IODE MINÉRAL" ET "MÉTHANOSOLUBLES" DU MILLILITRE
DE SÉRUM, EN POURCENTAGE DE LA RADIOACTIVITÉ INJECTÉE, CHEZ L'ANIMAL NOURRI
AU RÉGIME CARENCÉ EN IODE ET TRAITÉ DE FAÇON CHRONIQUE AU PTU.



La figure 19 montre, tracées sur un même graphique en pourcentage de la radioactivité injectée, les fractions iode minéral et méthanosolubles du sérum chez les animaux traités de façon chronique au PTU. L'on voit que les mesures d'iode minéral présent au-delà de la 24^e heure se placent plus haut que l'extrapolation de la courbe de décroissance de l'iode minéral injecté. La décomposition de la courbe de décroissance de l'iode minéral, tracée par différence entre les mesures expérimentales et les points pris sur la courbe extrapolée de la première pente de décroissance, présente sa valeur maximale le deuxième jour (figure 19) ; en revanche, la fraction méthanosoluble, portée en pourcentage de la radioactivité injectée, plafonne le premier jour. La comparaison de ces deux courbes - iode minéral indépendant de l'iode minéral injecté et méthanosolubles - avec la courbe des mesures externes de la glande thyroïde (planche XV) montre que la valeur maximale de la courbe des méthanosolubles sériques est obtenue 24 heures après l'injection du traceur, à la fin de la première pente de décroissance thyroïdienne, alors que la courbe de l'iode minéral ne dépendant pas de l'iode injecté atteint son maximum deux jours après l'injection, soit 24 heures après le début de la deuxième pente. Nous reprendrons, dans la discussion, l'analyse de ce phénomène qui montre, pour les deux compartiments thyroïdiens, une indépendance qualitative.

VII – DISCUSSION

Nous disposons, dans cette thèse, de données sur l'effet de traitements au PTU administrés de façon aiguë ou chronique à des animaux nourris avec trois régimes alimentaires différant par leur teneur en iode. Nous avons envisagé, dans la discussion de la première partie de cette thèse, plusieurs hypothèses que les expériences décrites dans la seconde partie ont souvent confirmées.

Nous allons maintenant essayer de faire une synthèse de toutes les données obtenues avec les différents régimes alimentaires et, pour chaque problème étudié, nous analyserons d'abord l'animal témoin non soumis au goitrogène, passant ensuite à ceux traités au PTU.

1 – Organification et captation de l'iode

L'évaluation de l'organification thyroïdienne, calculée en μg d'iode, a été effectuée tout d'abord chez l'animal témoin nourri aux différents régimes alimentaires, puis lors de traitements aigu ou chronique au PTU ; curieusement, nous montrerons que le nombre de μg d'iode organifiés chaque jour ne varie pas dans des proportions très importantes, selon le régime alimentaire administré chez l'animal témoin, alors que le régime riche en iode contient 20 fois plus d'iode que le régime de carence iodée ; par ailleurs, nous montrerons aussi que le traitement chronique au PTU restaure une partie non négligeable de l'organification dont, seul, le traitement aigu au goitrogène provoque une baisse très considérable, dans tous les régimes alimentaires étudiés. Il est intéressant de pouvoir chiffrer ainsi la propension de la thyroïde à recouvrer une partie importante de son activité.

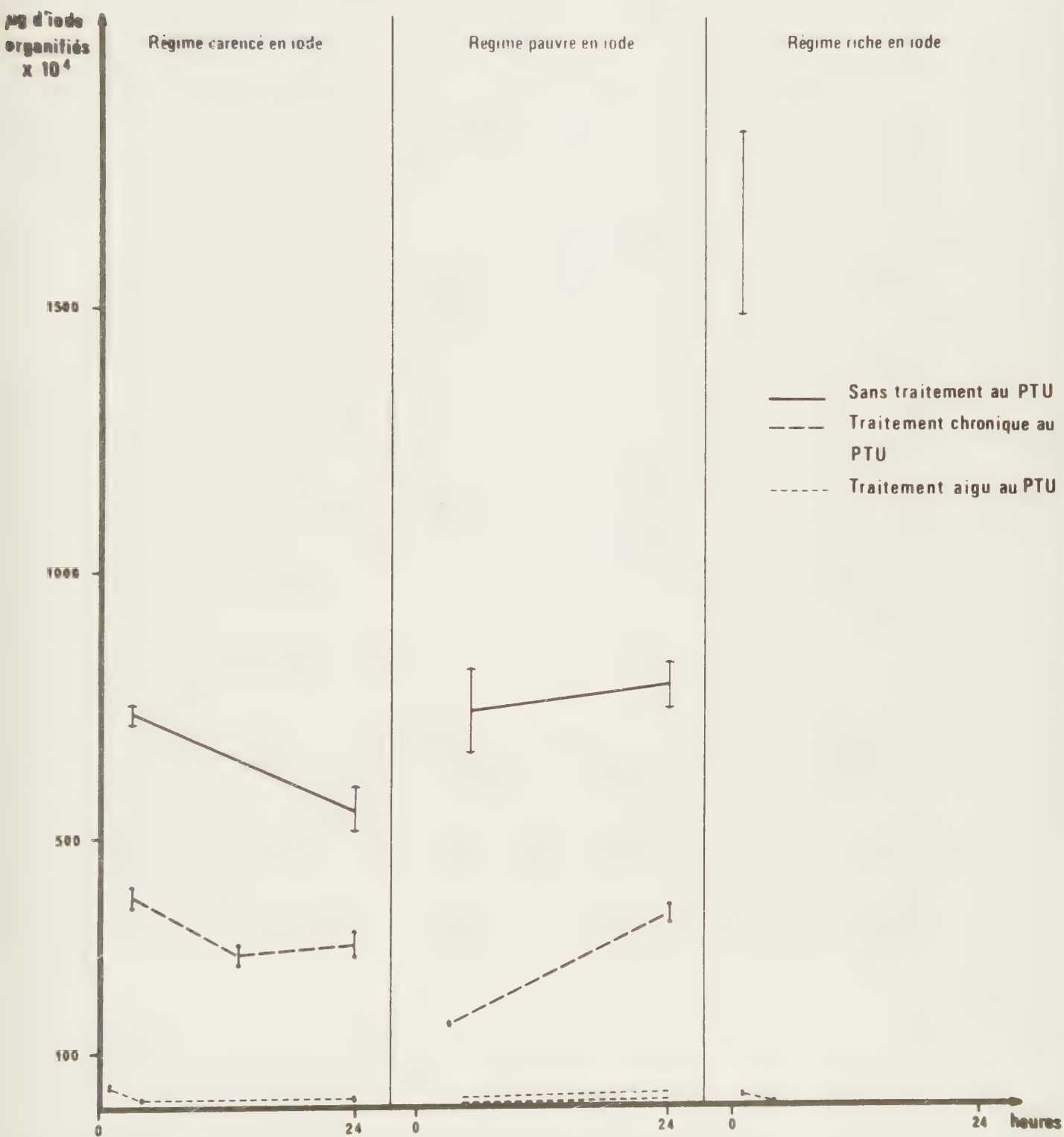
Nous avons utilisé, pour évaluer l'organification, une unité arbitraire, le nombre de μg d'iode organifiés en un jour, la quantité d'iode choisie étant celle ingérée le jour de l'injection du traceur (143), déterminée comme suit : étant donné que la souris ingère quotidiennement 2,7 grammes de nourriture, la quantité d'iode absorbée en un jour représente soit 1,62 μg dans le cas du régime riche en iode - 60 μg d'iode pour 100 grammes de nourriture - soit 0,4 μg lorsque la nourriture est constituée par le régime pauvre en iode - 15 μg d'iode pour 100 grammes de nourriture - soit 0,078 μg d'iode avec le régime de carence iodée. L'évaluation de l'organification, en μg d'iode - unités arbitraires -, est calculée en multipliant la quantité d'iode ingérée en un jour par le pourcentage de radioactivité injectée présent sous forme organique dans la glande thyroïde, et ceci pour chaque temps où est effectué le calcul. Les résultats sont consignés dans le tableau XXI et sur la figure 20.

TABLEAU XXI
EVALUATION DE L'ORGANIFICATION THYROÏDIENNE,
CHEZ L'ANIMAL NOURRI AUX RÉGIMES RICHE, PAUVRE OU CARENCÉ EN IODE,
ET TRAITÉ DE FAÇON AIGUE OU CHRONIQUE AU PTU,
EN POURCENTAGE DE LA RADIOACTIVITÉ INJECTÉE,
OU EN μg D'IODE PAR JOUR $\times 10^{-4}$

Temps après l'injection du traceur	Régime riche en iode		Régime pauvre en iode		Régime carencé en iode	
	Organification		Organification		Organification	
	en pourcentage radioactivité injectée	en μg d'iode par jour $\times 10^4$	en pourcentage radioactivité injectée	en μg d'iode par jour $\times 10^4$	en pourcentage radioactivité injectée	en μg d'iode par jour $\times 10^4$
Sans traitement au PTU						
1 heure	10,27 $\pm$ 1,09 %	1664 $\pm$ 176 (6 animaux)				
3 heures					93,83 $\pm$ 2,76 %	732 $\pm$ 21 (4 animaux)
5 heures			18,52 $\pm$ 2,05 %	741 $\pm$ 82 (6 animaux)		
24 heures			19,67 $\pm$ 1,22 %	787 $\pm$ 49 (6 animaux)	71 $\pm$ 5,79 %	554 $\pm$ 45 (4 animaux)
Traitement aigu au PTU						
1 heure	0,124 $\pm$ 0,048 %	20 $\pm$ 7 (5 animaux)			4,78 $\pm$ 0,79 %	37 $\pm$ 6 (5 animaux)
4 heures	0,048 $\pm$ 0,015 %	8 $\pm$ 2 (6 animaux)	0,07 et 0,39 %	2,8 et 15,6 (2 animaux)	1,88 $\pm$ 0,29 %	15 $\pm$ 2 (6 animaux)
24 heures			0,19 et 0,55 %	7,6 et 22 (2 animaux)	1,98 $\pm$ 0,87 %	15 $\pm$ 6 (5 animaux)
Traitement chronique au PTU						
3 heures			3,92 $\pm$ 0,05 %	157 $\pm$ 2 (4 animaux)	49,87 $\pm$ 2,91 %	389 $\pm$ 23 (6 animaux)
13 heures					35,94 $\pm$ 2,79 %	280 $\pm$ 22 (6 animaux)
24 heures			8,96 $\pm$ 0,56 %	358 $\pm$ 22 (3 animaux)	38,51 $\pm$ 3,47 %	300 $\pm$ 27 (6 animaux)

FIGURE 20

ÉVALUATION DE L'ORGANIFICATION THYROÏDIENNE, EN μg D'IODE - UNITÉS ARBITRAIRES -, CHEZ L'ANIMAL NOURRI AUX RÉGIMES RICHE, PAUVRE OU CARENCÉ EN IODE, TRAITÉ DE FAÇON AIGUË OU CHRONIQUE AU PTU OU NON SOUMIS AU GOITROGÈNE.



De l'observation de ces tableaux et figures il ressort que, chez l'animal témoin non traité au PTU, le nombre de μg d'iode - en unités arbitraires - organifiés est le même chez l'animal nourri aux régimes pauvre et carencé en iode, ce nombre étant seulement le double pour l'animal nourri au régime riche en iode. La seule évaluation en pourcentage de la radioactivité injectée aurait fait croire à une organification cinq à dix fois plus intense lors du régime de carence iodée comparé aux deux autres, et la comparaison des teneurs en iode de chacune des trois alimentations à une organification beaucoup plus importante dans les régimes les plus riches en halogène. En effet, ces animaux diffèrent par le pourcentage d'iode fixé dans leur glande thyroïde, ceux soumis à la carence iodée fixant la totalité de l'iode injecté alors que ceux nourris au régime pauvre en iode n'en fixent que 20 % ; comme tous ces animaux non traités au PTU organifient complètement l'iode fixé, on comprend alors pourquoi les animaux du régime de carence iodée, dont la nourriture est cinq fois plus pauvre en iode que celle des animaux du régime pauvre mais qui fixent cinq fois plus de traceur, organifient chaque jour le même nombre de μg d'iode que les animaux nourris au régime pauvre.

De plus, lorsque l'on tient compte des phénomènes intra-thyroïdiens, l'on constate que l'animal soumis à la carence iodée se trouve favorisé pour ce qui est de la synthèse d'hormones, en comparaison des animaux nourris avec des régimes contenant davantage d'iode : il y a par exemple significativement plus de T_3 que de T_4 chez l'animal soumis au régime carencé en iode - le rapport T_3/T_4 est égal à 0,18 chez l'animal nourri au régime pauvre en iode et s'élève à 1,5 lors de la carence iodée - et l'on sait qu'à quantité égale, la T_3 est de 3 à 10 fois plus active que la T_4 (35 - 131) sur le métabolisme de base.

Déjà, à partir des données concernant l'organification, on peut conclure que la souris soumise au régime de carence iodée est plus hyperthyroïdienne que celle nourrie avec des régimes contenant davantage d'iode, ce qui est corroboré par l'observation de ce qui se passe, lors de traitements au PTU, où nous allons montrer qu'il se métabolise, au niveau de la thyroïde, plus d'iode chez l'animal nourri au régime de carence iodée que chez celui soumis à des régimes plus riches en iode.

Nous verrons, au paragraphe suivant concernant la synthèse d'hormones, que cette différence s'amplifie lorsque l'on tient compte non seulement de l'iode organifié, mais de celui transformé en thyronines.

Le traitement aigu au PTU provoque une inhibition de l'organification pour tous les animaux étudiés et la quantité de μg organifiés, quasi-inexistante, est de même ordre dans tous les régimes analysés.

Nous pouvons faire ici la même remarque que précédemment puisque nous observons, dans le cas du traitement aigu au PTU, une quantité d'iode minéral organifiée - exprimée en μg d'iode - de même ordre bien qu'un peu plus importante chez les animaux nourris au régime carencé en iode comparés à ceux recevant le régime riche en iode, alors qu'en fonction de la radioactivité injectée l'organification est 40 fois plus importante chez l'animal soumis à la carence iodée. Le traitement aigu au PTU a donc réduit l'organification au 1/80 de sa valeur dans le cas du régime riche en iode et seulement au 1/20 de sa valeur dans le régime de carence iodée.

Rappelons que chez l'animal témoin non traité au PTU, c'est au régime riche en iode que le nombre de μg d'iode organifiés est le plus important.

Le traitement aigu au PTU provoque un blocage de l'organification quatre fois plus actif lorsque l'alimentation de base est constituée par le régime de teneur banale en iode plutôt que par le régime de carence iodée.

Sous traitement chronique au goitrogène une partie de l'organification thyroïdienne, de l'ordre de la moitié de sa valeur initiale, est retrouvée pour les animaux soumis aux régimes pauvre et carencé en iode ; nous n'avons pas étudié l'effet d'un traitement chronique au PTU avec le régime riche en iode.

2 — Synthèse d'hormones en pourcentage de la radioactivité injectée et en nombre d'unités arbitraires (nombre de μg d'iode ingérés le jour de l'injection du traceur)

Synthèse d'hormones chez l'animal témoin non soumis au PTU

La synthèse d'hormones, étudiée chez l'animal témoin non soumis au PTU, est comparée dans les deux régimes alimentaires pauvre et carencé en iode.

Les thyronines $T_3 + T_4$, exprimées en pourcentage de la radioactivité totale du chromatogramme, sont de même ordre à la 24^e heure, dans le régime pauvre en iode - $8 \pm 0,04\%$ - et dans le régime de carence iodée - $10,74 \pm 1\%$.

Ces dernières années, l'éventualité d'un ralentissement de la synthèse de thyroxine, lorsque le taux d'iode de la thyroglobuline baisse, a parfois été envisagée à partir de résultats qui montrent un abaissement du taux de la thyroxine stable (non radioactive) dans la thyroglobuline faiblement iodée (14 - 52 - 12).

Nos résultats, tout en ne contredisant pas ces données, contredisent les conclusions tirées de ces travaux. En effet, un abaissement du taux de la thyroxine stable peut parfaitement aller de pair avec une égalité des pourcentages de thyronines marquées et également, comme nous le montrons au paragraphe suivant, avec une accélération de la synthèse des hormones : la synthèse de thyronines est en effet accélérée dans le régime de carence iodée comparé au régime pauvre en iode. La concentration de thyroxine stable dans l'extrait thyroïdien comme dans la thyroglobuline dépend de sa vitesse de synthèse, de la concentration des précurseurs MIT et DIT résultant de la teneur en iode du régime alimentaire et de la vitesse de sécrétion des hormones hors de la thyroïde qui dépend, elle, du degré de stimulation de la TSH hypophysaire (89 - 99) et qui varie en conséquence elle aussi, avec la teneur en iode de l'alimentation.

a) Régime pauvre en iode

Dans le cas du régime pauvre en iode, la synthèse d'hormones à la 24^e heure après l'injection du traceur est égale à 1,66 % de la radioactivité injectée ($8\% \times 0,207$, puisque $20,7 \pm 1,3\%$ de la dose injectée se trouvent dans la thyroïde).

La quantité de méthanosolubles dans le sérum à la même heure est très faible : $0,14 \pm 0,04\%$ de la radioactivité injectée par millilitre ; si l'on tient compte des liquides extra-cellulaires que l'on peut apprécier à 4 millilitres chez la souris, les méthanosolubles des liquides du volume de diffusion représentent 0,56 % de la radioactivité injectée. Si l'on admet que la demi-vie de la thyroxine, chez la Souris, a une valeur de même ordre que celle d'autres rongeurs de dimensions différentes (136) et qu'elle est par conséquent

inférieure à un jour, c'est environ 1 % de la radioactivité injectée qui a quitté la thyroïde sous forme d'hormone entre 0 et 24 heures.

Le total d'hormone synthétisé le premier jour est ainsi égal à 2,66 % ($1,66 \% \pm 1 \%$). Dans les jours qui suivent, le pourcentage de la radioactivité injectée transformé en thyronines reste stable : 1,70 % à la 48e heure ; 1,61 % le 3e jour - et la sécrétion des méthanosolubles plasmatiques reste très faible : $0,11 \pm 0,03 \%$ de la dose injectée par millilitre ; la faible variation des méthanosolubles plasmatiques pendant les trois jours qui suivent l'injection du traceur paraît indiquer que 1 % de la radioactivité injectée quitte chaque jour la glande thyroïde sous forme d'hormone.

Il semble donc qu'une fraction du radioiode injecté serve, entre 0 et 24 heures, à synthétiser une quantité déterminée d'hormone qui, ensuite, reste constante ; la synthèse hormonale diminue donc considérablement ensuite puisqu'elle ne représente plus, chaque jour, que 1 % du radioiode injecté. Les courbes externes de radioactivité thyroïdienne (planches I - II - III) qui baissent très peu dans les premiers jours qui suivent l'injection du traceur, confirment du reste les données de la radioactivité plasmatique.

Dans le régime pauvre en iode, la fraction du traceur injecté rapidement synthétisée sous forme de thyronines représente donc environ le huitième $12,85/100$ ($2,66/20,7$) - du radioiode fixé par la glande thyroïde.

b) Régime carencé en iode

Dans le cas du régime carencé en iode, les quantités d'hormones calculées de la même manière sont beaucoup plus importantes. Déjà à la troisième heure, $3,18 \pm 0,7 \%$ (tableau XVIII) de la radioactivité injectée sont transformés en thyronines, ce qui correspond à une quantité d'hormone supérieure à celle trouvée à la 24e heure avec le régime pauvre en iode. À la 24e heure, $7,82 \pm 0,73 \%$ de la radioactivité injectée se trouvent dans la thyroïde sous forme d'hormones ; les méthanosolubles plasmatiques représentent $2,34 \pm 0,36 \%$ de la radioactivité injectée au millilitre (tableau XX), ce qui, compte tenu du volume des liquides de diffusion, correspond à 9,36 % de la radioactivité injectée ; la demi-vie de la thyroxine étant de l'ordre d'un jour, il a donc été sécrété, par la thyroïde, environ 19 % de la radioactivité injectée sous forme d'hormones.

Ces résultats sont confirmés par l'observation des courbes des mesures externes thyroïdiennes (planche XV) où 21,5 % ($19,4 \pm 72,8 \%$) de la radioactivité fixée par la glande a été sécrétée.

Aussi peut-on admettre qu'environ 28 % ($8 \% + 20 \%$) de la radioactivité injectée ont été transformés en hormones, à la 24e heure après l'injection du traceur, chez l'animal soumis à la carence iodée.

Ainsi, au régime pauvre en iode, 2,66 % de la radioactivité injectée sur les 20,7 % fixés par la glande thyroïde - soit environ le 1/8 - sont transformés en hormones à la 24e heure après l'injection du traceur ; à ce temps, dans le régime de carence iodée, ce sont 30/100 (28-94,4) de la radioactivité fixée par la thyroïde qui sont transformés en hormones ; de plus, la synthèse hormonale continue activement au-delà de la 24e heure puisque le pourcentage d'iodothyronines intra-thyroïdiennes reste stable entre la 24e et la 48e heure (figure 12), malgré une sécrétion quotidienne d'hormones égale à 20 % de la radioactivité injectée.

Au bout de quatre jours, les iodothyronines intra-thyroïdiennes, tout en restant de même ordre qu'à la 24e et la 48e heure lorsqu'on les exprime en pourcentage du chromato-

gramme (figure 11), passent à un autre niveau lorsqu'on les exprime en pourcentage de la radioactivité injectée (figure 12) : le compartiment rapide, avec ses 7 à 8 % de thyronines - exprimées en pourcentage de la radioactivité injectée - s'est déjà vidé et le compartiment lent domine avec 2,5 % de thyronines.

Comme le compartiment lent a capté environ la moitié de l'iode total injecté - 45/100 de la dose -, on peut supposer un fonctionnement qualitativement différent entre les deux compartiments, le compartiment rapide synthétisant et sécrétant des hormones activement, le compartiment lent se limitant à la formation d'iodotyrosines.

On peut admettre également que même ces 2,5 % de thyronines correspondent à de l'iode provenant de la déshalogénéation périphérique des iodothyronines sécrétées les premier et deuxième jours et refixé par le compartiment rapide.

En effet, vu sous l'angle de l'hétérogénéité chimique de fonctionnement de la glande, le compartiment rapide semble transformer la presque totalité de son iode en thyronines puisque la décomposition des courbes de mesures externes de radioactivité (figure 7) a montré que la moitié de l'iode a été fixé dans le compartiment rapide et qu'au moment où le compartiment rapide a fini de sécréter, la moitié de l'iode intra-thyroïdien a été émis sous forme de thyronines.

Cela suppose une différence très grande de réactivité des iodotyrosines pour la réaction de couplage entre les deux compartiments. Le compartiment lent n'apparaîtrait plus alors que comme une réserve d'iode de l'organisme.

c) Comparaison de la vitesse de synthèse hormonale, dans les régimes pauvre et carencé en iode

La vitesse de synthèse hormonale, dans le régime de carence iodée, est donc plus du double de celle du régime pauvre en iode puisque nous avons montré, 24 heures après l'injection du traceur, qu'elle est de l'ordre du tiers de la radioactivité fixée par la glande thyroïde, celle de l'animal soumis au régime pauvre en iode ne représentant que le huitième. Elle est six fois plus rapide entre la 24e et la 48e heure puisque la transformation en hormones représente environ 6/100 de la radioactivité qui reste, dans le régime pauvre en iode, et 36/100 dans le régime de carence iodée.

Évaluée au moyen de nos unités arbitraires, le pourcentage de thyronines synthétisé à la 24e heure représente 106×10^{-4} μg d'iode chez l'animal nourri au régime pauvre en iode et 218×10^{-4} μg chez celui soumis au régime de carence ; la synthèse hormonale étant beaucoup plus active lors de la carence iodée que dans le régime simplement pauvre en iode, l'écart entre le nombre de μg d'iode transformés en thyronines s'accroît avec le temps ; déjà à la 48e heure, il est égal à 146×10^{-4} dans le régime pauvre et à 366×10^{-4} dans le régime de carence.

Nous n'avons pas fait nous-même de dosage d'iode stable dans les thyroïdes d'animaux soumis aux deux régimes pauvre et carencé en halogène car il a été montré (16) que la thyroïde de l'animal soumis au régime de carence iodée contient 5 fois moins d'iode que celle de l'animal soumis au régime simplement pauvre en iode, et que sa teneur en hormone stable est beaucoup plus faible.

La comparaison des résultats établis au moyen de nos unités arbitraires et des données obtenues avec le traceur radioactif permet de tirer les conclusions suivantes en ce qui concerne les concentrations en iode dans la glande thyroïde.

Chez les animaux témoins soumis au régime pauvre ou carencé en iode, l'organification exprimée en μg d'iodo unités arbitraires, est la même (tableau XXI). Puisque la quantité d'iodo stable entrant chaque jour dans la thyroïde de ces deux types d'animaux est semblable, la définition même de l'équilibre indique que la quantité sortante est identique.

Nous avons montré une augmentation significative du poids de la glande thyroïde - de l'ordre de 60 % - dans le régime de carence comparé au régime pauvre en halogène. Ainsi donc, si le nombre de μg d'iodo organifiés dans la glande entière est le même chez l'animal au régime pauvre ou carencé en iode, il est d'environ 60 % plus faible dans la carence iodée lorsqu'on l'exprime au mg de tissu thyroïdien. Une correction doit néanmoins être apportée à ce calcul, en tenant compte des quantités d'iodo minéral provenant de la déshalogénéation périphérique des hormones thyroïdiennes qui provoque un nouvel apport d'iodo ; cet apport nouveau d'halogène représente proportionnellement une fraction plus importante de l'iodo introduit dans l'organisme par l'alimentation chez l'animal soumis à la carence iodée que chez celui recevant le régime pauvre en halogène : ces derniers en effet ne fixent que 20 à 25 % de l'iodo ingéré (planches I-II-III), leurs témoins soumis au régime de carence en fixant 95 % (planche XV). Cette quantité quatre fois plus importante dans le cas du régime carencé comparé au régime pauvre en halogène correspond ici à un nombre de μg d'iodo beaucoup plus faible que lorsqu'il s'agit de l'iodo apporté par l'alimentation : une fraction seulement des iodothyronines est déshalogénée à la périphérie, la majeure partie étant éliminée par voie fécale.

On peut admettre alors qu'exprimée au mg de tissu thyroïdien, la quantité d'iodo stable est de même ordre chez l'animal soumis au régime pauvre ou carencé en halogène.

Au moyen de l'isotope nous avons montré, chez l'animal soumis à la carence iodée, une vitesse de sécrétion hormonale qui est plus du double de celle de l'animal recevant le régime pauvre en halogène.

Etant donné que la quantité d'iodo entrant dans la glande thyroïde est la même, chez l'animal recevant le régime pauvre ou carencé en iode et que, dans la carence iodée, la vitesse de sécrétion du traceur est augmentée - ce qui indique un séjour raccourci dans la glande -, nous pouvons conclure que la concentration de la thyroïde en iode, chez l'animal soumis à la carence iodée, est très probablement inférieure à celle de l'animal recevant le régime pauvre en halogène ; pourtant, la vitesse de synthèse des hormones, jugée sur la transformation en thyronines de l'iodo radioactif et évaluée - au moyen de nos unités arbitraires - en μg d'iodo, est deux fois plus importante dans le régime de carence que dans le régime pauvre en iode. Ainsi, l'animal soumis au régime de carence iodée n'apparaît pas comme hypothyroïdien comparé à celui recevant l'alimentation pauvre en halogène, plus riche en iode, pour ce qui est des quantités d'hormones sécrétées. Pour ce qui est des vitesses de synthèse et de sécrétion hormonales, les constantes sont plus élevées dans le cas de la carence iodée.

Synthèse d'hormones chez l'animal soumis à un traitement chronique au PTU

Dans le cas du traitement chronique à l'anti-thyroïdien, une différence à notre avis apparente entre les deux régimes alimentaires pauvre ou carencé en iode tient à la mise en évidence constante d'hormones, quel que soit le temps après l'injection du traceur radioactif où l'on se place, chez les animaux soumis à la carence iodée tandis qu'avec le régime pauvre, leur identification n'a pas été régulière. La comparaison des chromatogrammes d'extraits thyroïdiens hydrolysés de ces deux groupes d'animaux montre, trois jours après l'injection de radioiode, un pourcentage de thyronines de même ordre chez les animaux soumis au régime pauvre - 3,27 et 5,72 % - que chez ceux nourris au régime carencé - $2,85 \pm 0,32$ %.

Le pourcentage de radioiode réellement fixé dans la thyroïde soumise de façon chronique au PTU est trois fois plus faible, 24 heures après l'injection, chez les animaux nourris au régime pauvre en iode, comparés à ceux soumis au régime carencé (fixation réelle des lobes : $13 \pm 1,2$ % et $39,53 \pm 3,76$ %). L'on sait que sur les chromatogrammes d'extraits thyroïdiens, la radioactivité se distribue entre 7 à 8 taches dont celles de T_4 et de T_3 sont déjà, pour une thyroïde normale, parmi les plus faibles. Il est très possible que la non détection d'hormones sur les chromatogrammes d'extraits thyroïdiens d'animaux nourris au régime pauvre en iode, pendant les premiers jours après l'injection du traceur, soit due à leur trop faible radioactivité. En effet, si l'on compare avec les expériences effectuées chez les animaux soumis à la carence iodée, on remarque que 13 heures après l'injection du traceur, les thyronines, égales à $1,47 \pm 0,33$ % de la radioactivité de l'extrait thyroïdien, ne représentent que 0,57 % de la radioactivité totale injectée (tableau XVIII), puisque la fixation réelle des lobes thyroïdiens correspond à $38,51 \pm 3,3$ % du traceur. Un calcul analogue indique une radioactivité des thyronines égale à 0,76 % de la radioactivité totale injectée 24 heures et 3 jours après l'injection. Le radioiode injecté étant égal à $24 \mu\text{c}$, les thyronines contiennent de $0,014 \mu\text{c}$ à $0,018 \mu\text{c}$ de ^{125}I . Chez les animaux nourris au régime pauvre en iode, le pourcentage de thyronines représente 3,27 et 5,72 % trois jours après l'injection du traceur, ce qui équivaut à 0,36 et 0,63 % de la dose injectée, la fixation réelle des lobes thyroïdiens étant égale à 11 %. Chez ces animaux, les thyronines correspondent à une fraction de la radioactivité initiale injectée plus faible que chez ceux recevant l'alimentation carencée en iode.

Si l'on suppose un pourcentage de thyronines analogue pour les animaux à régime pauvre ou carencé en iode, nous devrions obtenir, chez les animaux à régime pauvre, 1,92 % de thyronines dans l'extrait thyroïdien 24 heures après l'injection, ce qui équivaudrait à 0,25 % de la radioactivité injectée, la fixation réelle des lobes thyroïdiens représentant $13 \pm 1,2$ % du traceur ; cette radioactivité, si faible, est incertaine, difficile à détecter et impossible à mesurer avec précision, d'autant plus que le radioiode injecté étant de $16 \mu\text{c}$, les thyronines ne renfermeraient que $0,004 \mu\text{c}$ de ^{125}I . Ce n'est que trois jours après l'injection du traceur, le pourcentage de thyronines augmentant avec le temps et l'iode restant longuement dans l'organisme sous traitement chronique au PTU, que les hormones ont pu être mises en évidence avec certitude, chez les animaux soumis à une alimentation pauvre mais non carencée en iode.

Mais la présence de fraction méthanosoluble mesurable dans le sérum, fraction qui contient les hormones, rend vraisemblable la présence de thyronines dans l'extrait thyroïdien

et seule, la très faible radioactivité de ces composés a rendu leur détection impossible aux premières heures après l'injection.

De plus, nous avons mentionné la présence de taches dans la région des thyronines 3 heures après l'injection du traceur, représentant $2,62 \pm 0,83 \%$ du chromatogramme, chez l'animal nourri au régime pauvre en iode et traité de façon chronique au PTU. Or, lors de l'examen des chromatogrammes d'hydrolysats thyroïdiens d'animaux traités de façon chronique au goitrogène et soumis à la carence iodée, nous avons souligné la valeur relativement élevée du pourcentage de thyronines à la troisième heure, valeur d'autant plus curieuse que ce n'est qu'à partir de la 48e heure après l'injection du traceur qu'un pourcentage de thyronines plus important apparaît (tableau XVII).

Etant donné que chez les animaux étudiés avec le régime pauvre en iode, nous avons mis en évidence de façon certaine des taches à l'emplacement des thyronines, visibles dans les deux solvants utilisés, trois jours après l'injection du traceur - nous n'avons pas de mesure effectuée à la 48e heure -, la présence des taches à Rf de thyronines que nous avons mentionnées trois heures après l'injection semble une preuve supplémentaire de la similitude de réactions existant entre ce régime et le régime de carence iodée : à la lumière des expériences faites avec le régime carencé en iode, il nous est possible d'affirmer que les taches à Rf de thyronines observées trois heures après l'injection du traceur, dans l'extrait thyroïdien d'animaux soumis au régime pauvre en iode et traités de façon chronique au PTU, sont très probablement des hormones ; le pourcentage plus élevé de thyronines trois heures après l'injection que dans les jours qui suivent, dans les deux régimes étudiés, semble autoriser la conclusion que cette valeur particulière de la troisième heure soit causée par l'hétérogénéité fonctionnelle de la glande, le goitrogène n'agissant pas en même temps sur tout le parenchyme thyroïdien.

La quantité de thyronines synthétisée lors du traitement chronique au PTU chez l'animal soumis à la carence iodée a été évaluée au moyen de notre unité arbitraire représentée par le nombre de μg d'iode ingérés le jour de l'injection du traceur : 24 heures après l'injection de l'isotope, la transformation en thyronines de l'iode radioactif injecté représente 56×10^{-4} μg d'iode sur les 400×10^{-4} fixés par la glande thyroïde, soit les 14/100.

Ainsi donc, la synthèse hormonale de l'animal soumis à la carence iodée et traité de façon chronique au PTU représente le septième de la radioactivité fixée par la glande thyroïde, 24 heures après l'injection ; chez le témoin non traité au goitrogène, le tiers de la radioactivité thyroïdienne est transformé en hormones.

Nous avons indiqué, au paragraphe III, que la fraction du radioiode injecté retenue par la glande thyroïde de l'animal soumis de façon chronique à l'anti-thyroïdien est égale aux 55/100 de celle du témoin sans PTU.

Nous pouvons donc conclure à une synthèse hormonale quatre fois plus faible chez l'animal soumis à la carence iodée et traité de façon chronique au PTU comparé au témoin ne recevant pas de goitrogène.

Souvent dans les graphiques des diverses fractions chimiques de l'extrait thyroïdien ou du sérum, nous avons tracé des courbes en reliant la valeur moyenne des diverses mesures plutôt que des droites passant au travers des marges définies par les déviations standard ; nous avons agi ainsi chaque fois que "les arrondis" de la courbe exprimaient les phénomènes d'hétérogénéité fonctionnelle, non pas uniquement par fidélité aux travaux qui ont mis en évidence ces phénomènes mais aussi par nécessité de symétrie avec les phénomènes

d'hétérogénéité fonctionnelle non plus quantitatifs mais qualitatifs ayant lieu dans la thyroïde et, par reflet, dans le sérum des animaux traités de façon chronique au PTU ou non soumis au goitrogène.

3 – Modification des vitesses relatives de synthèse des thyronines, provoquée à la fois par la carence iodée et le traitement chronique au PTU

Modification provoquée par la carence iodée

Le régime de carence iodée provoque, chez l'animal témoin non soumis au PTU, une complète modification du rapport des précurseurs et des hormones thyroïdiens entre eux.

Le rapport MIT/DIT qui, chez l'animal recevant le régime pauvre en iode, est égal à 0,56 24 heures après l'injection du traceur radioactif et augmente légèrement dans les jours qui suivent, ce qui correspond à une moyenne d'environ 0,6 pour des sacrifices effectués de un à trois jours après l'injection, devient de l'ordre de 2 pour les animaux soumis au régime de carence iodée et sacrifiés de un à six jours après l'injection du traceur.

Quant au rapport T_3/T_4 , il a une valeur moyenne presque constante de l'ordre de 1,5, valeur bien plus élevée que celle des animaux soumis au régime pauvre en iode chez lesquels elle est égale à 0,18.

La carence iodée du régime alimentaire, en comparaison du régime simplement pauvre en iode, a modifié les rapports des hormones thyroïdiennes entre elles et des précurseurs puisque le rapport T_3/T_4 est multiplié par un facteur 8,4 et le rapport MIT/DIT par un facteur 3,3. Le rapport $\frac{T_3/T_4}{MIT/DIT}$ augmente ainsi avec le temps : 24 heures après l'injection du traceur, il atteint une valeur qui reste relativement stable - 0,7 - jusqu'au quatrième jour et tend à augmenter par la suite ; cette valeur élevée dénote une intense stimulation hypophysaire. En effet, le rapport $\frac{T_3/T_4}{MIT/DIT}$, constant, est égal à 0,3 dans le régime pauvre en iode.

Nous retrouvons les données de la littérature (138) où il est montré que le rapport $\frac{T_3/T_4}{MIT/DIT}$ est de l'ordre de 0,25 à 0,3 pour les régimes à teneur en iode banale et pauvre, et se rapproche de l'unité - variant de 0,6 à 0,75 - dans les régimes de carence iodée.

Ainsi donc, chez l'animal témoin soumis au régime carencé en iode, la vitesse de synthèse de la T_3 tend à égaler celle de la T_4 alors qu'elle lui est trois fois inférieure dans le régime pauvre, et cette augmentation relative de la vitesse de synthèse de la triiodothyronine est considérée comme un signe de stimulation hypophysaire intense (138).

Modification provoquée par la chronicité du traitement au PTU associée à la carence iodée

Chez l'animal traité de façon chronique au goitrogène, l'augmentation du rapport MIT/DIT est extrêmement marquée puisqu'à l'action propre du PTU sur l'élévation du pourcentage de MIT se surajoute la carence iodée du régime alimentaire accentuant ce phénomène.

L'observation de l'évolution du rapport MIT/DIT en fonction du temps montre une diminution régulière de ce rapport lorsque l'on s'éloigne du moment de l'injection du traceur, indiquant une augmentation du pourcentage d'iodotyrosines sous forme de DIT dans la thyroglobuline comparé à la MIT.

Le rapport T_3/T_4 tend également à diminuer en fonction du temps : 24 et 48 heures après l'injection de radioiode, on trouve une proportion bien plus élevée de T_3 que de T_4 chez l'animal traité de façon chronique au PTU comparé au témoin sans goitrogène ; mais au bout de trois jours, les proportions relatives des deux iodothyronines sont les mêmes chez les animaux en déficience iodée, traités ou non de façon chronique au PTU. De plus, alors qu'une diminution très nette du rapport MIT/DIT en fonction du temps se manifeste chez l'animal en déficience iodée traité de façon chronique au PTU, ce rapport reste pratiquement stable chez l'animal recevant l'anti-thyroïdien sous forme aiguë, tout en étant plus élevé que chez l'animal témoin sans goitrogène. L'élévation du rapport MIT/DIT chez l'animal traité de façon aiguë au PTU comparé au témoin sans anti-thyroïdien montre l'action du goitrogène favorisant la monohalogenation des iodothyrosines, mais le maintien d'une valeur constante de ce rapport, pendant les jours qui suivent l'injection du traceur, en comparaison de l'abaissement de ce même rapport chez l'animal traité de façon chronique au PTU, met en évidence la reprise d'une activité fonctionnelle due à la chronicité de l'administration de l'anti-thyroïdien.

Cette reprise d'activité ne peut s'expliquer que par une hyperstimulation de TSH dont l'importante sécrétion a été notamment mise en évidence par l'hypertrophie marquée de la glande thyroïde.

Pourtant, malgré la stimulation très intense de la thyroïde, le rapport $\frac{T_3/T_4}{MIT/DIT}$ n'est égal qu'à 0,3 chez l'animal soumis à la carence iodée et traité de façon chronique au PTU, ce qui peut s'expliquer de deux façons : il pourrait y avoir un effet direct du traitement au PTU sur la réaction de synthèse de T_3 à partir des deux iodothyrosines MIT et DIT, dans le sens d'un ralentissement plus important que pour la réaction à laquelle participent deux DIT avec, comme résultat, la synthèse de T_4 - la majorité des auteurs s'accordent pour admettre une synthèse de la T_3 de même type que celle de la T_4 ; mais une publication récente redonne néanmoins de l'actualité à l'hypothèse de la synthèse de triiodothyronine à partir de la désiodation intra-thyroïdienne de la thyroxine* : la diminution du rapport $\frac{T_3/T_4}{MIT/DIT}$ dans le cas d'un animal traité au PTU pourrait s'expliquer alors par un effet inhibiteur du goitrogène sur cette désiodation, effet analogue en quelque sorte à l'inhibition de la désiodation périphérique de la thyroxine par le PTU montrée depuis longtemps par Escobar et coll. (22).

Le haut degré de sécrétion de TSH chez l'animal traité de façon chronique au PTU et soumis à la carence iodée n'est pas à discuter. Tous les critères d'hypersecretion de la thyrostimuline sont là : hypertrophie thyroïdienne, accélération de la période biologique de l'iode quand il s'agit du compartiment actif.

Si donc le rapport $\frac{T_3/T_4}{MIT/DIT}$, qui est l'un des critères de stimulation hypophysaire, n'est pas augmenté proportionnellement au rapport MIT/DIT, c'est qu'un facteur autre que la stimulation hypophysaire intervient. Il nous apparaît donc possible qu'il y ait, sous traitement chronique au PTU et régime de carence iodée, un remaniement de structure de la thyroglobuline qui rendrait les restes diiodés de la tyrosine plus accessibles aux réactions

* HAIBACH H. Endocrinol. 88, 918, 1971.

de couplage qu'ils ne le sont chez le témoin non soumis au goitrogène. L'hypothèse de réarrangements moléculaires, à l'intérieur de la matrice de la molécule de thyroglobuline, avait déjà été avancée par Richards (91) qui supposait une action inhibitrice du PTU soit sur la synthèse de thyroglobuline, soit sur le procédé de couplage, cette réaction étant plus sensible au PTU que ne l'est la formation de DIT.

Nous ne discuterons pas davantage ces hypothèses puisque nous n'avons pas apporté de données expérimentales relevant de ce problème.

4 — Etude des méthanosolubles plasmatiques

Chez l'animal témoin non soumis au goitrogène, à part un petit décalage de quelques heures dû à la sécrétion hormonale thyroïdienne vers le sérum, existe une excellente correspondance entre les courbes supérieures des figures 12 et 17, dont l'une correspond aux thyronines de l'extrait thyroïdien et l'autre aux méthanosolubles plasmatiques, toutes deux exprimées en pourcentage de la radioactivité injectée. Le compartiment rapide se manifeste pendant les trois premiers jours, avec une sécrétion importante d'hormones ; à partir du quatrième jour, l'on observe soit le compartiment lent avec une synthèse faible d'hormones, soit la recirculation dans le compartiment rapide de l'iode provenant de la déshalogénéation des iodothyronines sécrétées les deux premiers jours.

L'observation de la figure 17 permet en outre de vérifier que le taux des méthanosolubles plasmatiques de l'animal traité de façon chronique au PTU, pendant les premiers jours, est égal au quart de celui du témoin non soumis au goitrogène ; nous retrouvons ici le même rapport que celui déterminé dans le cas de la synthèse de thyronines.

Lors de l'analyse électrophorétique du sérum de l'animal soumis à la carence iodée et traité de façon chronique au PTU, il apparaît tout d'abord (figure 19) que la fraction méthanosoluble est décalée de quelques heures de celle de la première pente - rapide - de l'iode minéral ; cette durée correspond au passage des composés méthanosolubles de la thyroïde vers le sérum. Il apparaît de plus également que la fraction inorganique plasmatique évaluée au-delà de la 24e heure après l'injection du traceur se place plus haut que l'extrapolation de la courbe de décroissance de l'iode minéral injecté (figure 19) et que, enfin, sa valeur maximale se situe deux jours après l'injection de radioiode, alors que la courbe des méthanosolubles plasmatiques plafonne 24 heures après l'injection du traceur. Cette remontée de la fraction iode minéral, à la 48e heure après l'injection, est causée par un nouvel apport d'iode dû pour une part au retour de l'iode inorganique provenant de la déshalogénéation des iodothyronines T_3 et T_4 dont l'importante sécrétion est mise en évidence dans la fraction méthanosoluble plasmatique, 24 heures après l'injection du traceur, et aussi à une décharge d'iode minéral directement issue de la thyroïde, due à la désioduration des iodyrosines par protéolyse de la thyroglobuline, comme cela a été démontré (77 - 109). Nous avons déjà discuté de ce problème de sécrétion d'iode non hormonal, dans un paragraphe précédent, lorsque nous avons étudié les deux compartiments thyroïdiens.

Ainsi, comme nous le laissions prévoir dans la discussion de la première partie de cette thèse, la reprise du fonctionnement thyroïdien, chez l'animal traité de façon chronique au PTU et soumis à la carence iodée, est mise pleinement en évidence ; le taux des méthanosolubles plasmatiques en effet, bien plus important lors du traitement chronique au goitrogène que lors du traitement aigu mais plus faible qu'en l'absence d'anti-thyroïdien, montre bien une reprise d'activité au niveau de la glande thyroïde ; un même ordre de grandeur des méthanosolubles plasmatiques, à la fois dans les régimes pauvre et carencé en iode auxquels est adjoint le traitement chronique au PTU, prouve qu'une synthèse

d'hormones a effectivement eu lieu, et de façon égale, dans les deux régimes alimentaires étudiés.

Ainsi, après un blocage brutal de la thyroïde par le PTU - traitement aigu -, on assiste à une reprise du fonctionnement thyroïdien avec fixation et organification non négligeable de l'iode, lorsque le traitement à l'anti-thyroïdien est poursuivi de façon chronique.

5 — Rétention d'iode minéral au niveau des tissus

Nous avons montré qu'il existe une rétention d'iode minéral au niveau des tissus lorsqu'un goitrogène est administré à l'animal, quel que soit le régime alimentaire de base. Cette rétention tissulaire double d'importance lorsque le traitement à l'antithyroïdien est poursuivi de façon chronique, en comparaison de sa valeur sous traitement aigu.

Nous avons également montré que la radioactivité plus élevée existant dans le sérum de l'animal traité de façon chronique au PTU, exprimée en pourcentage de la radioactivité injectée et comparée à celle de l'animal recevant un traitement aigu au goitrogène, ne peut résulter d'un retard du retour de l'iode inorganique ayant diffusé dans les tissus ; la lenteur de l'élimination de l'iode inorganique plasmatique ne peut être que la conséquence d'un ralentissement de l'élimination rénale, provoqué par la chronicité du traitement au goitrogène.

Aussi cette rétention tissulaire d'iode inorganique, qui domine de façon particulièrement nette le problème des mesures externes de radioactivité thyroïdienne dans tous les régimes alimentaires à l'exception du régime de carence iodée où la fixation thyroïdienne réelle - exprimée en pourcentage de la radioactivité injectée - représente une fraction très importante de la radioactivité mesurée in vivo ce qui rend l'iode minéral négligeable, se réduit-elle sans ambiguïté à un ralentissement de la décroissance plasmatique, très vraisemblablement d'origine rénale. Comme nous l'avons dit dans la discussion de la première partie de cette thèse, le ralentissement d'une autre fonction, celle de la cellule hépatique, a été montré chez l'Homme traité au PTU (48).

6 — Etude de la concentration de radioiode par la thyroïde, sous traitement aigu au PTU

Lors de traitements aigus au PTU, lino et coll. (50) ont décrit, chez le Rat, une concentration thyroïdienne inférieure à 1 % de la radioactivité injectée, 24 heures après l'injection du traceur, lorsque le goitrogène est employé à une dose égale ou supérieure à 1 mg par jour - ce qui équivaut à 0,1 mg pour la Souris -, observation que nous avons retrouvée chez l'animal nourri avec un régime banal, notre régime riche en iode (chapitre III), où la fixation réelle, 24 heures après l'administration du traceur radioactif, représente $0,6 \pm 0,07$ % de la radioactivité injectée.

Mais lorsque la teneur en halogène de l'alimentation diminue, que ce soit avec le régime pauvre en iode ou avec le régime de carence iodée, ces données ne se retrouvent

plus. Ainsi, chez la souris nourrie au régime carencé en iode recevant 6,75 mg de PTU en injection 24 heures avant l'administration de radioiode - et dont les injections de PTU sont répétées chaque jour jusqu'au sacrifice - nous avons montré des fixations thyroïdiennes réelles de $2,12 \pm 0,94 \%$ à la 24^e heure après l'administration du traceur.

Ce même phénomène a également été remarqué dans le cas du régime pauvre en iode où les fixations réelles de la glande thyroïde représentent $2,44 \pm 0,48 \%$ 4 heures après l'injection du radioiode, tombant à $0,69 \pm 0,12 \%$ 48 heures plus tard, ce qui correspond à des fixations thyroïdiennes réelles supérieures à 1 % de la radioactivité injectée 24 heures après l'injection. Comme le goïtrogène était administré par ingestion chez l'animal soumis au régime pauvre en iode, nous n'avions pu aborder ce problème et tenter de le résoudre, dans la discussion de la première partie de cette thèse, puisqu'il pouvait résulter d'une mauvaise voie d'administration de l'anti-thyroïdien.

Le phénomène se confirmant, et de façon plus démonstrative encore, avec le régime de carence iodée (il n'est pour s'en convaincre qu'à observer les pourcentages fixés à la 4^e heure après l'injection du traceur, qui décroissent avec l'augmentation de la teneur en iode du régime alimentaire : $4,32 \pm 1,09 \%$ au régime carencé en iode - $2,44 \pm 0,48 \%$ au régime pauvre en iode - $1,13 \pm 0,17 \%$ au régime riche en iode), l'on peut en conclure d'une part à l'activité du traitement aigu au PTU administré dans la nourriture dans le cas du régime pauvre en iode, d'autre part à l'augmentation du pourcentage de la radioactivité injectée restant dans la glande thyroïde traitée de façon aiguë au PTU, 24 heures après l'injection du traceur radioactif, causée par la pauvreté ou la carence en iode du régime alimentaire.

Cette influence de la teneur en iode du régime alimentaire avait été envisagée par Wollman (160) comme pouvant modifier les valeurs des rapports T/S. Si, comme nous l'avons montré, la concentration en halogène du régime ne semble pas influencer sur la valeur de ce rapport, il est probable en revanche qu'elle soit responsable de l'augmentation du pourcentage de fixation mesuré dans les lobes thyroïdiens, lors du traitement aigu au PTU.

De plus, la présence constante des précurseurs MIT et DIT montrée lors du traitement aigu au PTU avec le régime pauvre en iode, quelle que soit l'heure après l'injection du traceur où l'on se place, à laquelle s'adjoint, avec le régime de carence iodée, la mise en évidence également constante de thyronines, peuvent très vraisemblablement être expliquées par la faiblesse de la teneur en iode de ces différents régimes alimentaires administrés pendant plusieurs semaines avant le traitement au goïtrogène.

7 – Etude du rapport T/S

L'évaluation du rapport T/S, effectuée sous traitement aigu au PTU avec différents régimes alimentaires de base, montre que le pouvoir de concentration de l'iode minéral par la thyroïde semble indépendant de la concentration en halogène de l'alimentation, donc de la stimulation de TSH : la non variation de ce rapport a été observée à l'intérieur d'une aire assez large allant d'un régime à teneur en iode banale - notre régime riche en iode : $60 \mu\text{g}$ d'iode pour 100 grammes de nourriture (chapitre III) - jusqu'au régime de carence iodée - $2,9 \mu\text{g}$ d'iode pour 100 grammes de nourriture (chapitre VI) - et même lors d'un traitement chronique au PTU avec le régime pauvre en iode (chapitre V).

Ces résultats ne sont pas en accord avec les observations de Wollman qui, ayant émis l'hypothèse que la valeur du rapport T/S est fonction de la teneur en iode du régime alimentaire et qu'une forte concentration en halogène détermine un faible rapport T/S (160), administre le PTU de façon aiguë à des souris nourries avec des régimes alimentaires à teneurs en iode variées (162) et trouve des rapports allant de 86 à 290 (161).

Comme nous avons déterminé, pour tenir compte de l'organification partielle de l'iode, le pourcentage d'iode minéral restant dans la thyroïde avant d'évaluer le rapport T/S, il est possible que la non concordance de nos résultats avec ceux de Wollman provienne de l'élaboration des résultats à laquelle nous avons dû nous livrer. Nous avons pourtant procédé de la même manière pour confirmer, dans le cas du régime de carence iodée, la constance du rapport T/S entre 60 et 240 minutes après l'injection du traceur démontrée par Wollman (162 - 156) ; cette confirmation semble nous autoriser à agir ici de façon semblable.

Il a été montré de façon certaine, par hypophysectomie, que le rapport T/S est sous la dépendance de l'hypophyse (147 - 156). Il a également été montré deux autres faits semblant contradictoires : le rapport T/S, plus élevé chez le rat hypophysectomisé nourri avec un régime alimentaire de carence iodée qu'avec un régime riche (41 - 43 b), ne semble pas dépendre de la stimulation de TSH ; d'autre part, l'action de l'hormone thyroïdienne sur le pouvoir de concentration de l'iode inorganique par la glande thyroïde a été constatée (155 - 43 a) en obtenant, chez l'animal hypophysectomisé traité à la TSH, l'augmentation du rapport T/S avec des doses croissantes de thyrostimuline.

Le mécanisme induisant la concentration de l'iode minéral par la thyroïde n'est donc pas élucidé ; il est possible que les phénomènes ne soient pas les mêmes lorsque l'on passe d'une stimulation hypophysaire nulle (hypophysectomie) à une stimulation moyenne et d'une stimulation moyenne à une stimulation intense, ce qui expliquerait l'absence de variation du rapport T/S dans nos expériences.

Nous avons montré l'apparition, chez l'animal traité de façon chronique au PTU et soumis au régime pauvre en iode, d'une iodalbumine dans l'extrait thyroïdien ; cette albumine iodée augmente de façon significative - à $p < 0,05$ - lorsque l'alimentation est carencée en iode, c'est-à-dire lorsqu'il y a hypersécrétion de TSH.

Au reste, la stimulation de TSH provoquée par l'extrême pauvreté en halogène du régime carencé en iode détermine seule également l'apparition d'albumine iodée dans l'extrait thyroïdien, qui représente $0,96 \pm 0,32$ % des composés marqués de la glande thyroïde, 3 heures à 4 jours après l'injection de l'isotope ; parallèlement, on remarque la présence de préalbumines - $0,84 \pm 0,5$ % - qui disparaissent par lavage au méthanol acide.

Cette présence constante d'iodalbumine thyroïdienne dans ces différentes conditions expérimentales nous a permis de nous pencher, au cours du chapitre suivant, sur les composés iodurés non reliés à l'hormonogénèse.

CHAPITRE VII

COMPOSÉS IODURÉS NON RELIÉS A L'HORMONOGENÈSE

En dehors des composés iodés qui se trouvent classiquement dans l'extrait thyroïdien, nous avons observé, chez l'animal traité de façon chronique au PTU de même que chez celui nourri au régime carencé en iode, des substances iodurées non thyroglobuliniques - iodalbumine et préalbumines.

Nous allons, au cours de ce chapitre, étudier ces substances iodurées ne relevant pas de la synthèse hormonale et essayer de démontrer l'origine de l'iodalbumine trouvée dans la glande thyroïde.

I – IODURATION, PAR LA THYROÏDE DE SOURIS TRAITÉE AU PTU, D'ALBUMINE EXOGÈNE INJECTÉE IN VIVO

Dans l'extrait thyroïdien de l'Homme atteint de diverses affections de la thyroïde comme dans celui d'animaux goitreux se trouve une protéine marquée à l'iode radioactif qui migre, en électrophorèse, en front de la thyroglobuline, et que sa ressemblance avec l'albumine sérique fit appeler : thyralbumine (114).

Des controverses se sont élevées quant à l'origine - sérique ou thyroïdienne (55-8-85) - de cette thyralbumine. Et si l'origine sérique de la "thyralbumine" semble résolue pour ce qui est des goitres iodoprives de l'animal (26 - 150), peut-elle être généralisée à tous les cas d'hyperplasies thyroïdiennes ?

La pathogénie des goitres, provoqués chez le Hamster et observés chez l'Homme, étant différente, il nous a paru intéressant, chez la Souris à thyroïde hyperplasique induite par le PTU pour laquelle nous avons montré l'apparition de thyralbumine, de déterminer son origine, thyroïdienne ou sérique.

Avec un traitement chronique au PTU et le régime pauvre en iode, les études préliminaires effectuées sur les lignées XVII nc et C 57 bl et sur la sous-lignée XVII nc/ZE ont montré, par électrophorèse de l'extrait thyroïdien, une bande nette d'albumine iodurée pour les XVII nc et les XVII nc/ZE alors que, dans la souche C 57 bl, le taux de "thyralbumine", faible, ne s'élevait qu'à $0,45 \pm 0,19$ % de l'isotope administré.

Lorsque le traitement chronique au goitrogène est adjoint au régime de carence iodée, on observe des quantités importantes de "thyralbumine" dans l'extrait thyroïdien des animaux de toutes les souches étudiées.

L'iodalbumine de l'extrait thyroïdien des animaux XVII ne nourris au régime pauvre mais non carencé en iode, additionné de PTU, représente un pourcentage égal à $2,57 \pm 0,51 \%$ du traceur 4 à 24 heures après l'injection. Ce pourcentage s'élève à $4,02 \pm 0,49 \%$ chez les animaux également traités de façon chronique à l'anti-thyroïdien mais soumis au régime carencé en iode, montrant ainsi une différence statistiquement significative - à $p < 0,05$ - du taux d'iodalbumine thyroïdienne observé dans ces deux groupes d'animaux dont les conditions expérimentales ne diffèrent que par l'importance de la pauvreté en iode du régime alimentaire.

Pourtant, pour ne pas créer de conditions trop extrêmes, nous n'avons expérimenté que chez l'animal nourri au régime pauvre en iode et traité de façon chronique au PTU. Notre but, en effet, était de réussir à provoquer, par l'artifice du PTU, l'apparition d'une "thyralbumine" de pathogénie différente de celle du Hamster à goitre iodoprive pour injecter alors une albumine étrangère et observer si elle se retrouverait, iodurée, dans l'extrait thyroïdien. Ayant constaté, chez les XVII^{me} et les XVIII^{me} ZE au traitement chronique au PTU et régime pauvre en iode, la présence constante et en quantité appréciable de "thyralbumine", nous n'avons poursuivi l'expérimentation qu'avec des deux lignées de souris.

1 — Choix de l'albumine étrangère à injecter à la Souris

Nous avons recherché une albumine exogène qui puisse être facilement distinguée de celle de la Souris. En électrophorèse en effet, l'albumine endogène est située en avant vers l'anode, mais très près de la thyroglobuline. Il fallait donc trouver une albumine très électronegative, qui se rapproche de l'anode et migre ainsi à bonne distance de l'albumine endogène. Il fallait également que l'albumine injectée ne soit pas métabolisée trop rapidement.

Successivement furent utilisées l'albumine d'œuf, qui migre au niveau de la thyroglobuline, l'albumine humaine, les albumines de Rat, de Cheval ou de Boeuf, mais toutes se révélèrent inutilisables. Elles se situaient entre la thyroglobuline et l'albumine endogène ou au même niveau que celle-ci.

L'albumine de Lapin, en revanche, a donné des résultats satisfaisants car elle migre en front de la bande et n'est pas métabolisée trop rapidement.

L'électrophorèse faite sur bandes de verre, utilisées jusqu'ici, n'a pas permis d'obtenir une bonne séparation de la thyroglobuline et des deux albumines et l'électrophorèse sur papier n'a pas donné, non plus, de résultats satisfaisants.

Aussi, avons-nous mis au point une nouvelle technique de séparation électrophorétique (140) en utilisant comme supports de l'ulosique des bandes de séphaphore dans du tampon Gelman, et en faisant de l'électrophorèse à contre-courant. Les deux albumines endogène et exogène sont bien distinctes l'une de l'autre et migrent très en front de la thyroglobuline.

2 – Ioduration d'albumine de Lapin par la thyroïde de Souris

a) Injections de faibles doses de traceur radioactif

Lignée XVII nc

Sept mâles, nourris depuis environ neuf mois avec l'alimentation pauvre en iode contenant du PTU, reçoivent soit en injection intraveineuse dans la veine de la queue, soit dans le tissu caverneux du pénis, 300 mg d'albumine de Lapin dissous dans 0,8 à 1 millilitre d'eau distillée. Deux ou trois heures plus tard, de 13,8 à 16,9 μC de ^{131}I sont injectés par voie intrapéritonéale et le sacrifice intervient de 4 à 10 heures après l'injection de l'albumine étrangère.

Du sang est prélevé par ponction oculaire sur l'animal endormi à l'éther puis les lobes thyroïdiens, prélevés et pesés, sont préparés pour l'analyse électrophorétique. La radioactivité propre à chaque constituant de l'extrait thyroïdien est déterminée, en mesurant chaque tache de la bande de séraphore colorée dans un compteur cristal "puits".

Les électrophorèses des extraits thyroïdiens de tous ces animaux présentent deux bandes d'albumine distinctes et iodurées (tableau XXII et figures 21 et 22).

TABLEAU XXII

ÉVALUATION DU TAUX DES DIFFÉRENTS COMPOSÉS DE L'EXTRAIT THYROÏDIEN HYDROLYSÉ, CHEZ L'ANIMAL NOURRI AU RÉGIME PAUVRE EN IODE, TRAITÉ DE FAÇON CHRONIQUE AU PTU ET AYANT REÇU, EN INJECTIONS, DE L'ALBUMINE DE LAPIN ET UNE FAIBLE DOSE D'IODE RADIOACTIF

Lignée	Nombre d'animaux	Albumine Lapin	Albumine Souris	Albumine Lapin + Albumine Souris	Albumine Lapin Total des 2 albumines	Albumine Souris Total des 2 albumines	Albumine Souris Albumine Lapin	Thyro globuline	Thyro-globuline particulière
XVII nc	7	1,67 $\pm$ 0,21%	2,57 $\pm$ 0,16%	4,19 $\pm$ 0,74%	38,8 %	61 %	1,51 $\pm$ 0,14	66,42 $\pm$ 3,56%	16,07 $\pm$ 1,36%
XVII nc/ ZE	5	0,83 $\pm$ 0,17%	1,04 $\pm$ 0,26%	1,89 $\pm$ 0,32%	43,7 %	56,3 %	1,42 $\pm$ 0,36	76,32 $\pm$ 2,45%	12,59 $\pm$ 2,61%

La radioactivité de l'albumine endogène est toujours plus importante que celle de l'albumine étrangère et représente 61 % du total des deux albumines. Les extraits thyroïdiens de la lignée XVII nc contiennent 1,67 $\pm$ 0,21 % d'albumine de Lapin et 2,57 $\pm$ 0,16 % d'albumine de Souris.

Sous-lignée XVII nc/ZE

Cinq animaux, depuis 4 à 8 mois au régime pauvre en iode enrichi de PTU, sont soumis au même protocole expérimental ; ils reçoivent 16,9 μC de ^{131}I et sont sacrifiés 4 à 10 heures après l'injection d'albumine étrangère (tableau XXII).

Chez tous ces animaux, les électrophorèses des extraits thyroïdiens ont également montré les deux bandes d'albumine iodurées.

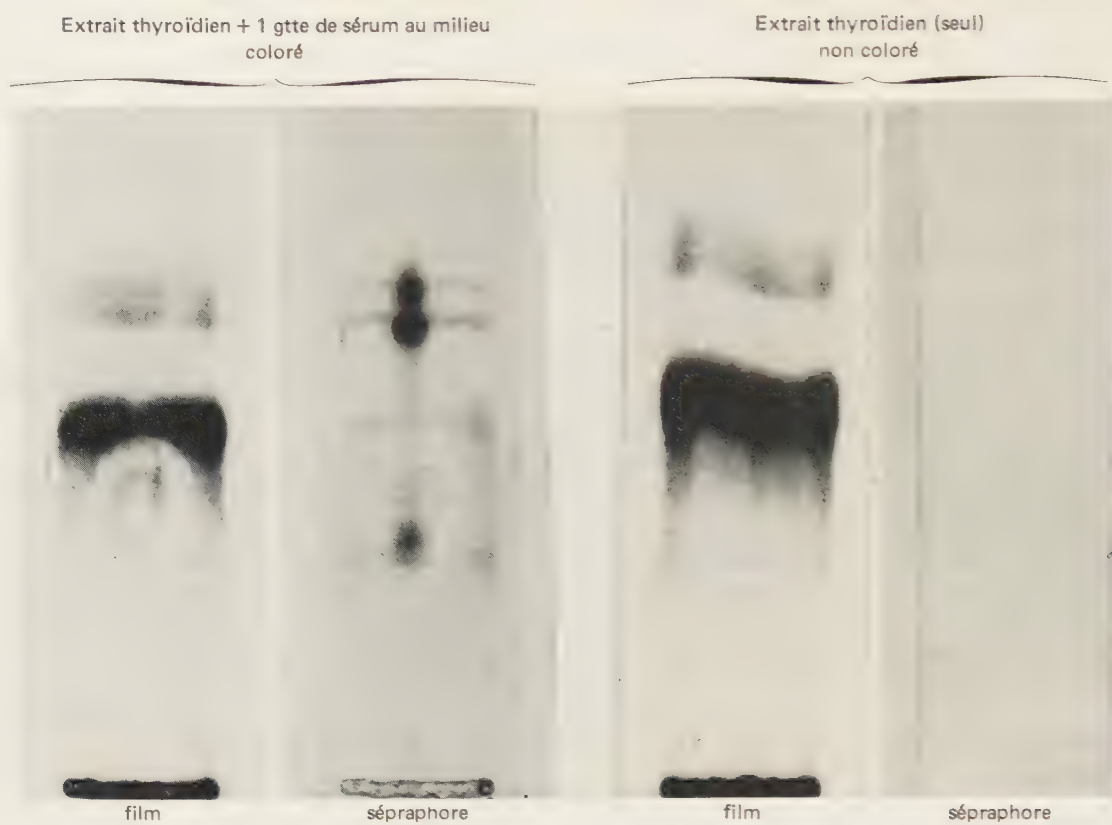


Figure 21

Electrophorèses de l'extrait thyroïdien, chez l'animal XVII nc nourri au régime pauvre en iode et traité de façon chronique au PTU ayant reçu une injection d'albumine de Lapin avant l'administration de radioiode, et sacrifié 4 heures après l'injection de l'isotope.

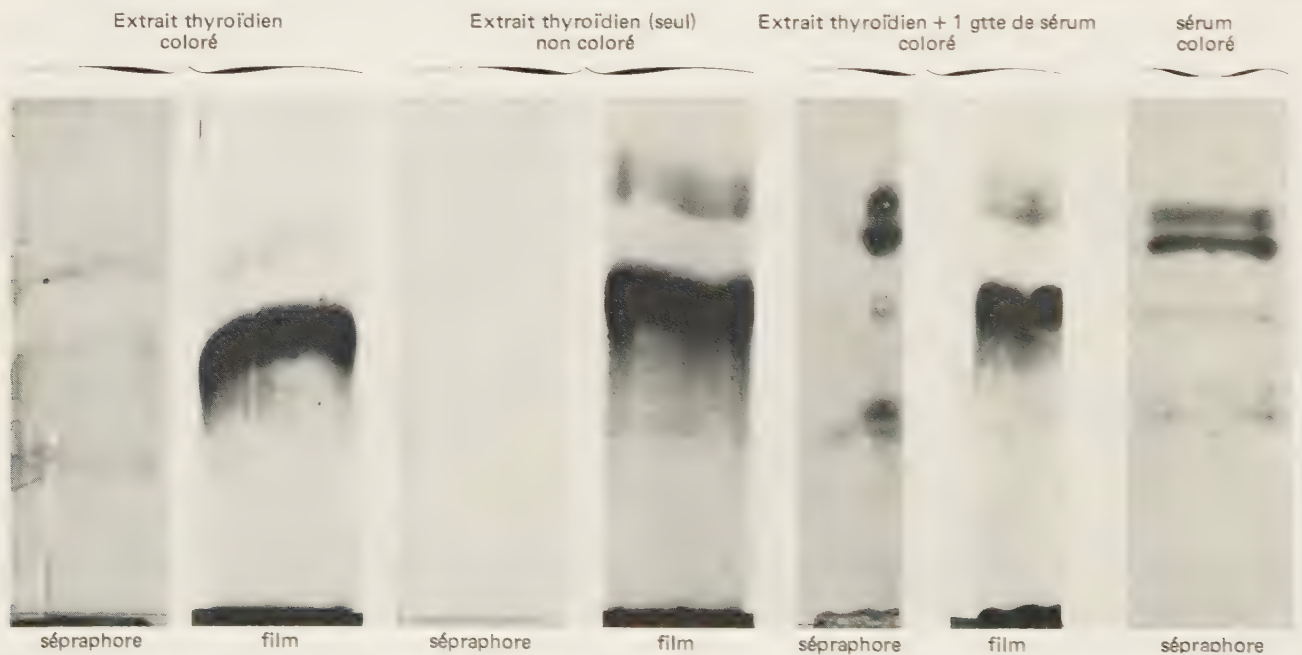


Figure 22

Electrophorèses de l'extrait thyroïdien et du sérum, chez l'animal XVII nc nourri au régime pauvre en iode et traité de façon chronique au PTU, ayant reçu une injection d'albumine de Lapin avant l'administration de radioiode et sacrifié 5 heures après l'injection de l'isotope.

Nous retrouvons, dans la sous-lignée XVII nc/ZE, le pourcentage toujours plus important d'albumine endogène, qui représente 56 % du total des deux albumines. Mais les quantités relatives d'albumine sont plus faibles dans cette sous lignée comparée aux XVII nc ; on mesure ici $0,83 \pm 0,17$ % d'albumine de Lapin et $1,04 \pm 0,26$ % d'albumine de Souris.

b) Injections de fortes doses d'isotopes et double marquage

L'expérience fut reprise avec des doses de traceurs radioactifs plus importantes et des temps de sacrifice plus tardifs après l'injection d'albumine chez quatre mâles de la sous-lignée XVII nc/ZE et trois mâles de la lignée XVII nc. Ils reçoivent, par voie intrapéritonéale, $43,6 \mu\text{C}$ de ^{131}I 18 heures avant l'injection intraveineuse de 300 mg d'albumine de Lapin ; 4 heures plus tard, $90 \mu\text{C}$ de ^{125}I sont administrés et le sacrifice a lieu 24 heures après l'injection d'albumine étrangère.

En outre, une femelle XVII nc/ZE, injectée de $200 \mu\text{C}$ de ^{125}I trois heures après l'injection intraveineuse de 300 mg d'albumine, est sacrifiée quatre heures plus tard.

Chez tous ces animaux, après le prélèvement d'un lobe thyroïdien, fut pratiquée une perfusion intracardiaque avec 25 à 30 millilitres de solution de NaCl à 0,9 % : le lobe restant en place blanchit rapidement.

Les films impressionnés par les bandes d'électrophorèse effectuées sur chacun des lobes montrèrent les deux albumines radioactives, en quantité plus importante que dans la précédente expérience (tableau XXIII).

TABLEAU XXIII

ÉVALUATION DU TAUX DES DIFFÉRENTS COMPOSÉS DE L'EXTRAIT THYROÏDIEN HYDROLYSÉ, CHEZ L'ANIMAL NOURRI AU RÉGIME PAUVRE EN IODE, TRAITÉ DE FAÇON CHRONIQUE AU PTU ET AYANT REÇU, EN INJECTIONS, DE L'ALBUMINE DE LAPIN ET UNE FORTE DOSE D'IODE RADIOACTIF.

Lignée	Nombre d'animaux	Albumine Lapin	Albumine Souris	Albumine Lapin + Albumine Souris	Albumine Lapin Total des 2 albumines	Albumine Souris Total des 2 albumines	Albumine Souris Albumine Lapin	Thyro-globuline	Thyro-globuline particulière
XVII nc/ZE									
Lobe non perfusé	5	$2,11 \pm 0,42\%$	$3,15 \pm 0,63\%$	$5,26 \pm 1,02\%$	40,1 %	59,9 %	$1,49 \pm 0,21$	$79,96 \pm 1,62\%$	$7,63 \pm 0,77\%$
Lobe perfusé	5	$2,35 \pm 0,42\%$	$5,87 \pm 1,18\%$	$7,93 \pm 0,42\%$	28,6 %	71,4 %	$2,45 \pm 0,13$	$72,61 \pm 2,68\%$	$11,01 \pm 1,27\%$
XVII nc									
Lobe non perfusé	3	$4,25 \pm 0,49\%$	$7,31 \pm 0,8\%$	$11,56 \pm 1,32\%$	36,8 %	63,2 %	$1,72 \pm 0,11$	$55,2 \pm 2,33\%$	$25,23 \pm 2,21\%$
Lobe perfusé	3			$5,98 \pm 1,69\%$				$45,58 \pm 10,97\%$	$38,2 \pm 8,54\%$

Contrairement à notre attente, nous n'avons eu aucune différence de distribution entre les isotopes 131 et 125 I.

Dans la sous-lignée XVII nc/ZE, le lobe non perfusé contient $2,11 \pm 0,42$ % d'albumine de Lapin et $3,15 \pm 0,63$ % d'albumine de Souris, ce qui équivaut à 60 % d'albumine endogène, le lobe perfusé $2,35 \pm 0,42$ % d'albumine étrangère et $5,87 \pm 1,18$ % d'albumine endogène, d'où 71,4 % d'albumine de Souris.

Dans la lignée XVII nc, une mauvaise séparation électrophorétique n'a permis qu'une mesure globale des deux albumines iodurées du lobe perfusé ; le lobe non perfusé contient $4,25 \pm 0,49$ % d'albumine exogène et $7,31 \pm 0,8$ % d'albumine endogène, ce qui correspond à 63 % d'albumine de Souris.

3 – Discussion

- a) Les proportions relatives des deux albumines, dans les lobes non perfusés, sont toujours les mêmes, de l'ordre de 60 % pour l'albumine endogène et 40 % pour l'albumine étrangère. Quelles qu'aient été la lignée étudiée et la dose de radioiode injectée, le rapport $\frac{\text{albumine Lapin}}{\text{albumine Souris}}$ oscille toujours autour de 2/3.

Dans le lobe perfusé en revanche (tableau XXIII), il n'y a que 28,6 % d'albumine exogène, et le rapport $\frac{\text{albumine Lapin}}{\text{albumine Souris}}$ tombe alors à 1/2 environ (valeur exacte : 5/12).

Cette plus faible quantité d'albumine étrangère, dans le lobe perfusé comparé au lobe non perfusé, est statistiquement significative, à $p < 0,01$; la perfusion a, en effet, modifié le rapport $\frac{\text{albumine Souris}}{\text{albumine Lapin}}$ égal à $2,45 \pm 0,13$ dans le lobe perfusé et à $1,49 \pm 0,21$ dans le lobe non perfusé. Il est probable que la perfusion chasse une partie de l'albumine exogène, qui a pénétré récemment dans le tissu thyroïdien.

- b) La dose plus importante d'isotope injectée, dans la deuxième expérience, si elle a peu modifié les proportions relatives des deux albumines dans les lobes non perfusés a, en revanche, augmenté sensiblement le pourcentage d'albumine totale de l'extrait thyroïdien. Ce phénomène, significatif, se retrouve à la fois dans les deux lignées étudiées. Dans la sous-lignée XVII nc/ZE, le test est significatif à $p = 0,02$ et, dans la lignée XVII nc, nous trouvons $0,02 < p < 0,05$.
- c) Les pourcentages globaux des deux albumines de l'extrait thyroïdien sont toujours plus importants dans la lignée XVII nc, comparée à la sous-lignée XVII nc/ZE. Le pourcentage total d'albumine de l'extrait thyroïdien des animaux de la lignée XVII nc recevant une faible dose de radioiode est significativement différent - à $p < 0,02$ - de celui des animaux de la sous-lignée XVII nc/ZE, et cela se retrouve également lorsque les animaux sont injectés d'une forte dose d'isotope, où la différence relevée est significative à $p < 0,01$.

- d) Le pourcentage apparemment plus important des deux albumines dans le lobe perfusé des souris de la sous-lignée XVII nc/ZE n'est pas de signifiante statistique, et pourrait n'être que le reflet de l'hétérogénéité très importante de ces thyroïdes. Ce phénomène est particulièrement net pour l'un des animaux de cette sous-lignée, chez lequel nous avons prélevé le lobe gauche, non perfusé ; mais un petit morceau avait été laissé en place, qui fut perfusé par la suite, ce qui permit d'avoir des mesures du même lobe perfusé et non perfusé et de comparer les lobes droit et gauche, tous deux perfusés ; nous avons trouvé des pourcentages totaux très variables des deux albumines - 3,37 % et 11,26 % - selon que l'on observe l'un ou l'autre lobe, également perfusés.
- e) Il semble n'y avoir de mouvement de l'albumine que dans un seul sens, du sérum vers la thyroïde.
En effet, chez le Hamster à thyroïde hyperplasique active ou chez la Souris sous traitement chronique au PTU, l'albumine exogène injectée pénètre dans la thyroïde et le rapport $\frac{\text{albumine étrangère}}{\text{albumine endogène}}$ est égal à 2/3.
Dans la thyroïde de Hamster involuant par contamination accidentelle d'iode (non publié), l'albumine étrangère ne pénètre plus. Le rapport $\frac{\text{albumine étrangère}}{\text{albumine endogène}}$ tombe alors à 1/5 ou 1/10, alors que l'albumine endogène est présente et iodurée, prouvant ainsi qu'elle n'est pas sortie de la thyroïde.
L'albumine du sérum, qui a pénétré dans la thyroïde, y est alors iodurée. L'ioduration se fait bien dans la thyroïde et ce n'est pas l'albumine sérique, déjà iodurée, qui se stocke dans la glande. Il n'est, pour s'en convaincre, qu'à regarder les films des électrophorèses sériques colorées où la bande d'albumine stable, très importante, n'est pas radioactive (figure 23).
En désaccord avec Jonckheer (55), qui croit à une origine intrathyroïdienne de la "thyralbumine", nous pensons que l'albumine trouvée dans les thyroïdes hyperplasiques est d'origine sérique, ce qui est prouvé par la capacité de la glande goitreuse induite par le PTU à iodurer une albumine exogène (140) ; ces travaux vont à l'encontre de ceux de Pretell et coll. (85), qui n'ont pu mettre en évidence la pénétration des cellules thyroïdiennes par l'albumine.

II ETUDE DES PREALBUMINES; RELATION DE CES COMPOSES ET DE L'IODALBUMINE DANS LA GLANDE THYROÏDE

La présence de préalbumines a été constatée chez les animaux à thyroïde rendue hyperplasique par le PTU ou par une carence iodée, dans tous les cas où fut mise en évidence l'albumine iodurée.

Ces substances se caractérisent par une mobilité électrophorétique extrêmement rapide, donc par une grande électro-négativité. Leur détection n'a été rendue possible qu'en observant les zones de noircissement qu'elles avaient causées sur le film apposé contre la

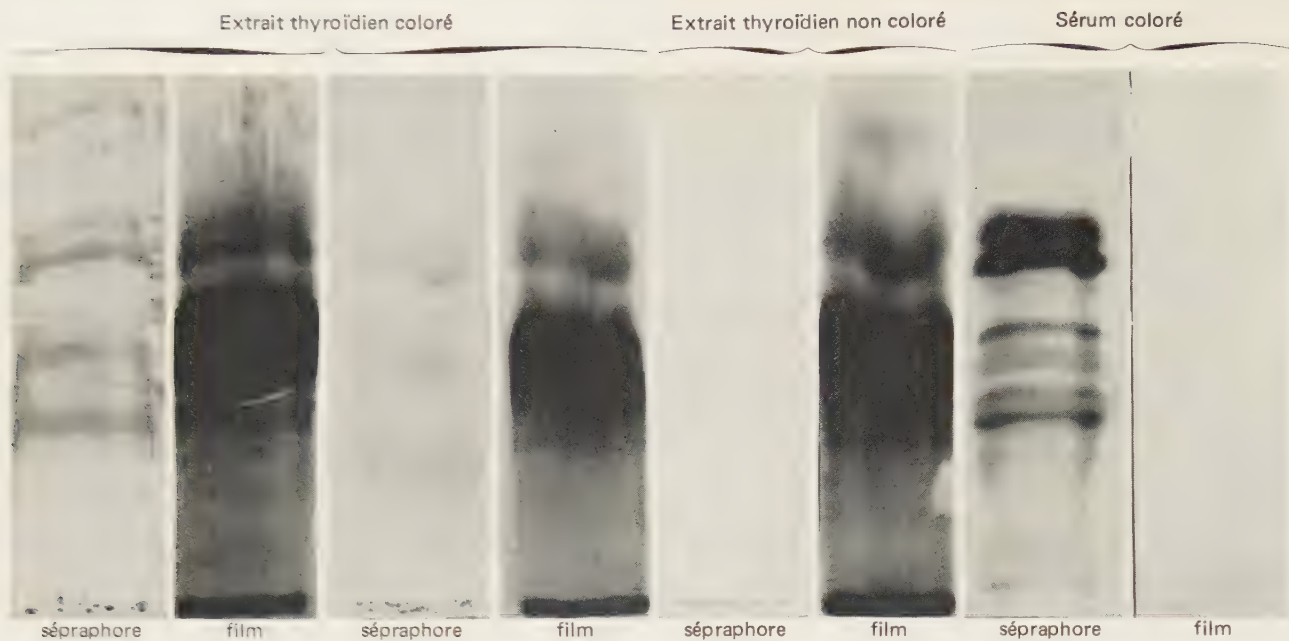


Figure 23

Electrophorèses de l'extrait thyroïdien et du sérum, chez l'animal XVII nc nourri au régime pauvre en iode et traité de façon chronique au PTU, ayant reçu une injection d'albumine de Lapin avant l'administration de radioiode et sacrifié 3 heures après l'injection de l'isotope.

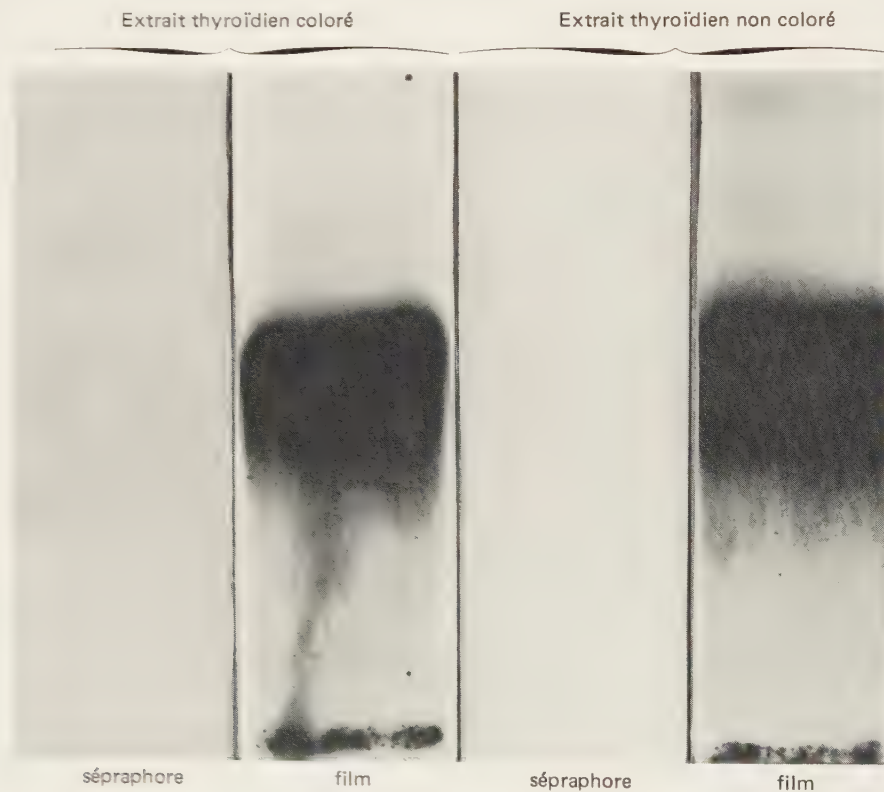


Figure 24

Electrophorèses de l'extrait thyroïdien, chez l'animal XVII nc nourri au régime de carence iodée et sacrifié 4 jours après l'injection du traceur radioactif.

bande d'électrophorèse non colorée (figures 23 et 24) ; leur solubilité assez grande au méthanol acide en effet ne permet pas une mise en évidence, sur la bande colorée, de toutes les préalbumines qui restent après l'électrophorèse puisqu'une fraction seule se conserve après lavage ; d'autre part, pendant l'électrophorèse elle-même, une partie des préalbumines, les plus électronégatives, disparaissent dans la cuve de l'anode.

Au moyen des chromatogrammes et électrophorèses d'extraits thyroïdiens non hydrolysés, nous avons la possibilité d'évaluer la quantité totale de préalbumines existantes. Sur le chromatogramme d'extrait thyroïdien non hydrolysé en effet (tableau XVI), il est aisé de mesurer la radioactivité de l'iodure et des acides aminés iodés libres MIT et DIT. De même, par l'analyse électrophorétique, nous mesurons tout d'abord la radioactivité correspondant à l'iode minéral et à certaines préalbumines, obtenue en soustrayant la radioactivité de la bande après électrophorèse de la radioactivité initiale déposée (tableau XV), que nous appellerons Fraction I ; la mesure suivante, calculée en déduisant la radioactivité restant après lavage de celle évaluée après électrophorèse, correspond aux méthanosolubles et nous l'appellerons Fraction II. Les préalbumines sont par conséquent mesurées à la fois dans les Fractions électrophorétiques I et II ; celles de la Fraction I, qui sont les plus électronégatives, migrent très rapidement et disparaissent dans la cuve de l'anode ; celles de la Fraction II disparaissent en majeure partie au cours du lavage au méthanol acide. Le même extrait thyroïdien non hydrolysé ayant été analysé à la fois par l'analyse chromatographique et par l'électrophorèse, il nous est possible d'évaluer le taux des préalbumines. En effet, le calcul des radioactivités des Fraction I + Fraction II de l'électrophorèse auxquelles l'on soustrait les radioactivités de I⁻ + MIT + DIT mesurées par l'analyse chromatographique correspond à la radioactivité de toutes les préalbumines de l'extrait thyroïdien, même les plus électronégatives ; il ne manque que la radioactivité des préalbumines non méthanosolubles qui restent sur la bande d'électrophorèse après lavage et qui peuvent être évaluées dans la mesure où leur radioactivité est suffisamment élevée.

Un calcul analogue (Fraction I - Iodure du chromatogramme non hydrolysé) donne le taux des préalbumines les plus électronégatives qui filent dans la cuve de l'anode et, parallèlement | Fraction II - (MIT + DIT) | correspond à la quantité de préalbumines méthanosolubles les moins électronégatives qui ne partent pas dans la cuve de l'anode et restent sur la bande d'électrophorèse.

Le taux de préalbumines, chez l'animal traité de façon chronique au PTU et soumis au régime carencé en iode, semble augmenter en fonction du temps après l'injection du traceur radioactif ; de $0,84 \pm 0,22$ % aux premières heures et $1 \pm 0,1$ % 48 heures après l'injection, il atteint $1,22 \pm 0,26$ % au bout de trois jours et $1,69 \pm 0,13$ % dix jours plus tard. Ce sont les préalbumines méthanosolubles les moins électronégatives qui augmentent en fonction du temps, puisqu'elles passent de 0,1 % à 1 % entre le premier et le troisième jour après l'injection ; cela confirme ainsi nos observations car nous avons constaté, sur les films des électrophorèses non colorées d'extraits thyroïdiens bruts, l'augmentation du taux des préalbumines en fonction du temps après l'injection de l'isotope ; comme nous les observons sur les films, il s'agissait évidemment des préalbumines méthanosolubles les moins électronégatives, les autres ayant disparu dans la cuve de l'anode.

Les mesures effectuées sur les électrophorèses colorées et non colorées d'extraits thyroïdiens bruts d'animaux nourris au régime de carence iodée sans PTU montrent des pourcentages d'albumine de 0,34 % trois heures après l'injection du traceur, s'élevant à 2,12 % quatre jours après, indiquant un accroissement parallèle à celui des préalbumines méthanol-solubles les moins électronégatives qui passent de 0,33 % trois heures après l'injection à 2,37 % quatre jours plus tard (figure 24).

DISCUSSION

Le taux d'iodalbumine, comme celui des préalbumines méthanol-solubles, augmente en fonction du temps après l'injection de l'isotope.

Il semble donc que les radioactivités albuminique et préalbuminique sont d'autant plus grandes que le temps laissé à l'hormonogénèse est plus long, ce qui va à l'encontre de l'hypothèse émise par Jonckheer (55) qui suppose, au contraire, une proportionnalité inverse entre l'importance de la radioactivité albuminique et le temps.

Le parallélisme constant de l'apparition de préalbumines et d'iodalbumine, chez l'animal porteur de différents types de goitres expérimentaux - hyperplasie thyroïdienne provoquée par le PTU chez la souris nourrie au régime pauvre en iode - goitre iodoprive induit par le régime de carence iodée - hyperplasie produite conjointement par le PTU et la déficience iodée - semble prouver que ce sont les mêmes glandes qui forment ces divers composés (141).

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Nous avons étudié, dans cette thèse, l'action du propyl-thio-uracile sur le métabolisme thyroïdien de l'iode chez la Souris nourrie avec des régimes alimentaires de teneur en halogène variable.

Nous avons constaté, lors d'un traitement de courte durée à l'anti thyroïdien, un blocage de l'activité thyroïdienne d'autant plus complet que le régime alimentaire est plus riche en iode.

Lorsque le traitement au goitrogène est poursuivi de façon chronique pendant plusieurs mois, une reprise partielle de l'activité fonctionnelle de la thyroïde se manifeste, dont la conséquence la plus inattendue consiste en un rétablissement de la synthèse hormonale, mais à un taux très inférieur à celui du témoin non soumis au PTU, puisque la quantité de thyronines formées et secrétées représente le quart de celle du témoin. Cette reprise d'activité n'est pas due à une augmentation de l'aptitude de la thyroïde à concentrer l'iode inorganique car le rapport T/S garde une valeur constante lors de traitements aigu ou chronique au goitrogène ; ce rapport ne varie pas non plus avec la teneur en iode du régime alimentaire.

En revanche, le PTU provoque une rétention tissulaire d'iode minéral dont l'importance augmente lorsque le traitement est poursuivi de façon chronique. Le ralentissement de la décroissance plasmatique de l'iode inorganique, très vraisemblablement d'origine rénale, est cause de cette rétention caractéristique de l'halogène, se manifestant non seulement au niveau des tissus, mais dans le sérum et dans l'estomac.

En plus de cette reprise du fonctionnement thyroïdien, le traitement chronique au PTU provoque l'apparition, dans la glande thyroïde, de substances nouvelles non reliées à l'hormonogénèse, notamment l'albumine dont l'origine plasmatique a été démontrée ainsi que des prealbumines.

Dans la thyroïde rendue hyperplasique par un régime de carence iodée comme dans le goitre dû à la chronicité du traitement au PTU, nous avons mis en évidence une hétérogénéité chimique de fonctionnement se manifestant par l'existence de deux compartiments thyroïdiens différant par leur vitesse de sécrétion de l'iode radioactif ; il semble que la synthèse hormonale ne relève pratiquement que du compartiment rapide, le compartiment lent apparaissant comme une réserve d'iode de l'organisme.

Par l'étude comparative de l'influence, sur la thyroïde, de régimes alimentaires carencé ou pauvre en halogène nous montrons, dans la glande devenue hyperplasique par carence iodée, une accélération de la vitesse de synthèse hormonale.

PLANCHE I

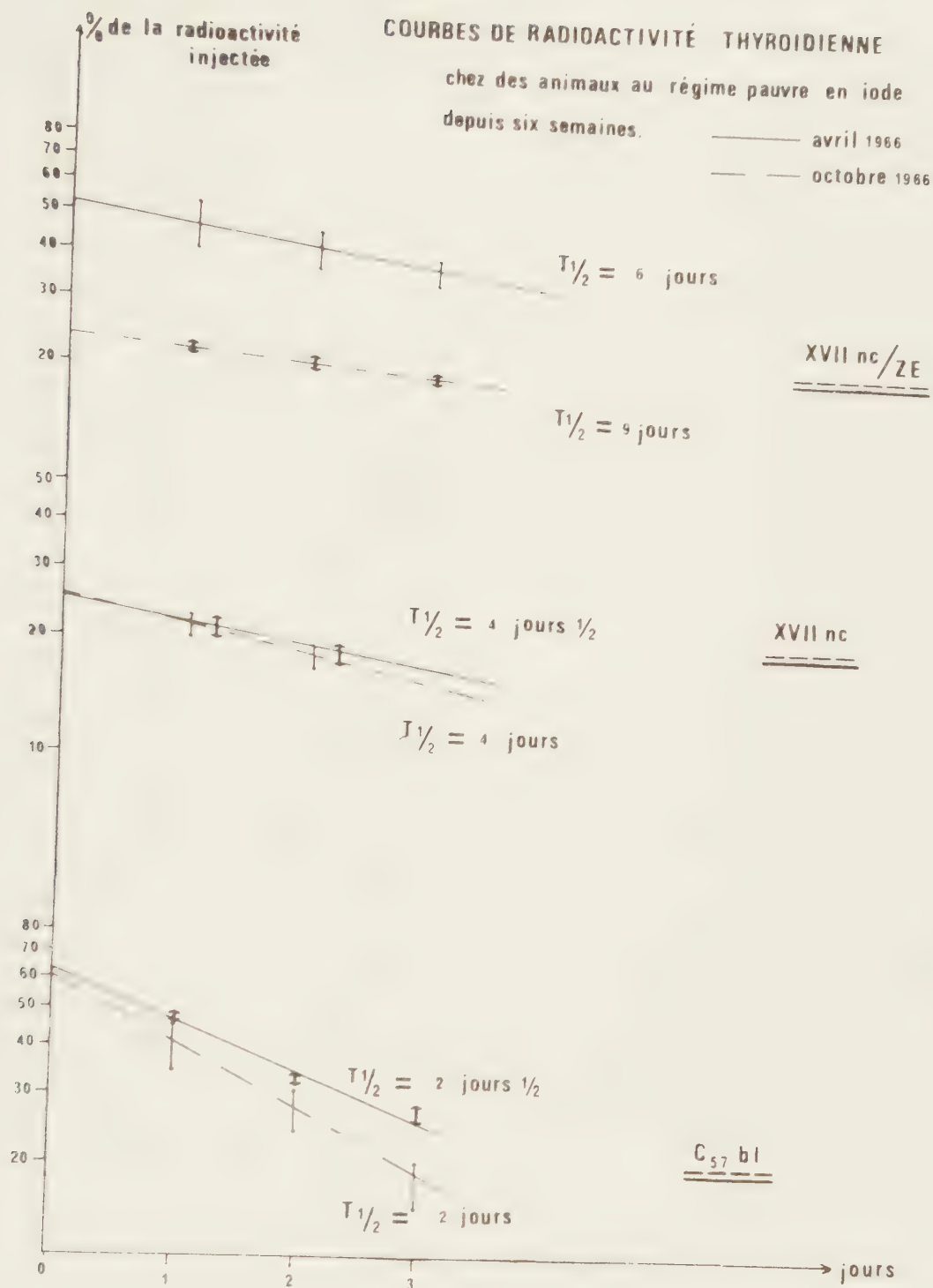


PLANCHE II

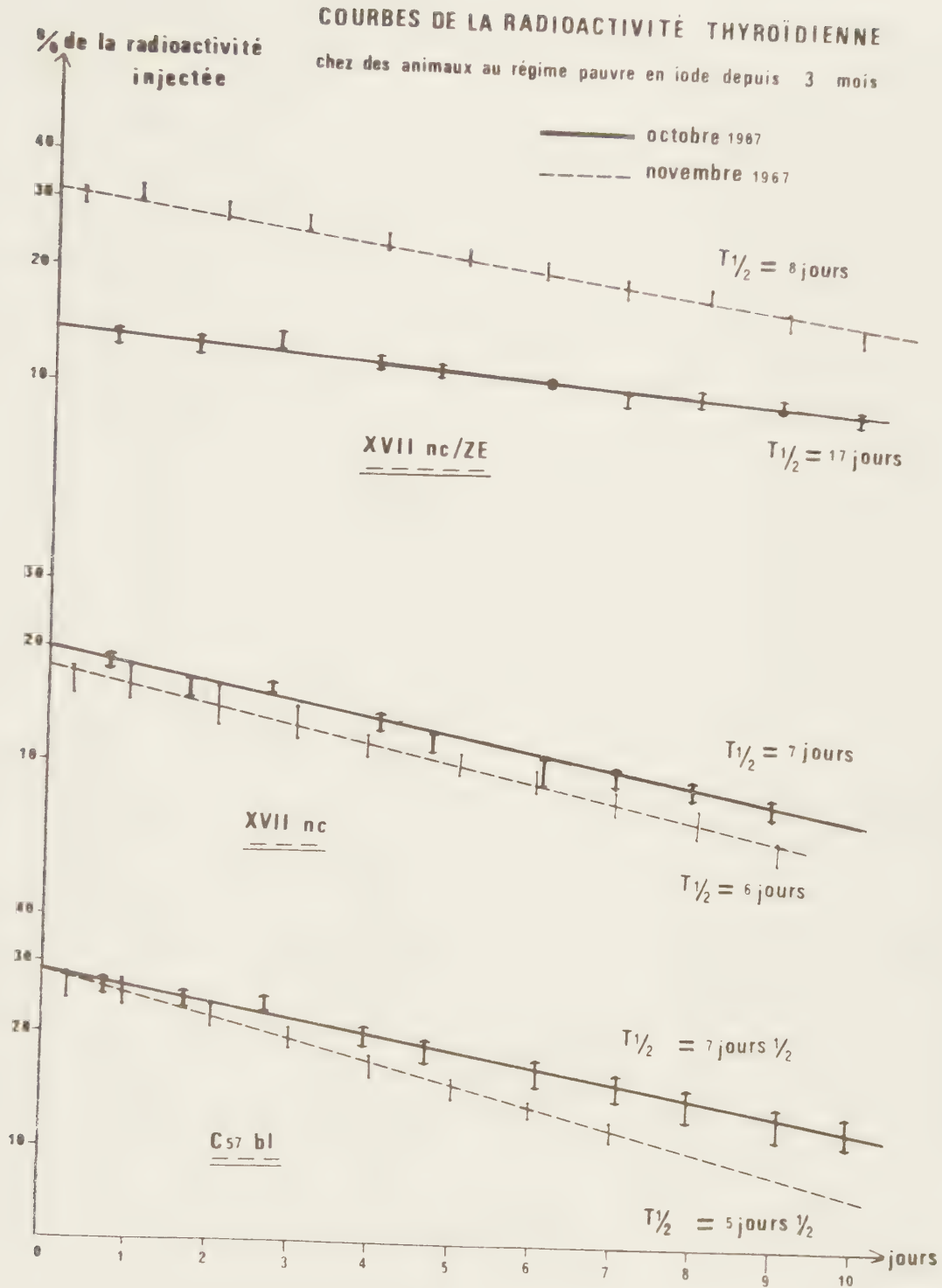


PLANCHE III

COURBES DE LA RADIOACTIVITÉ THYROÏDIENNE
chez des animaux nourris au régime pauvre en iode
depuis un an environ

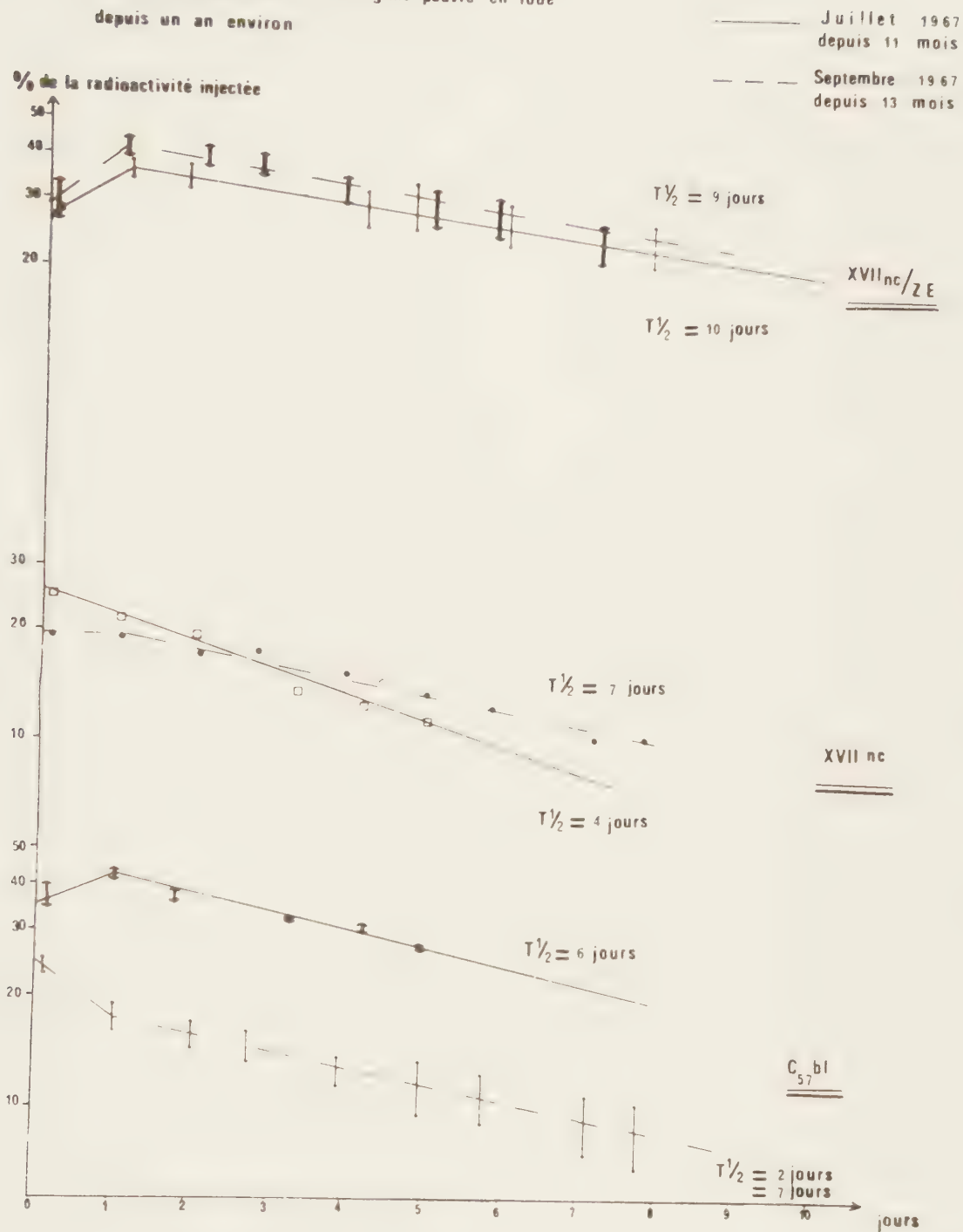


PLANCHE IV

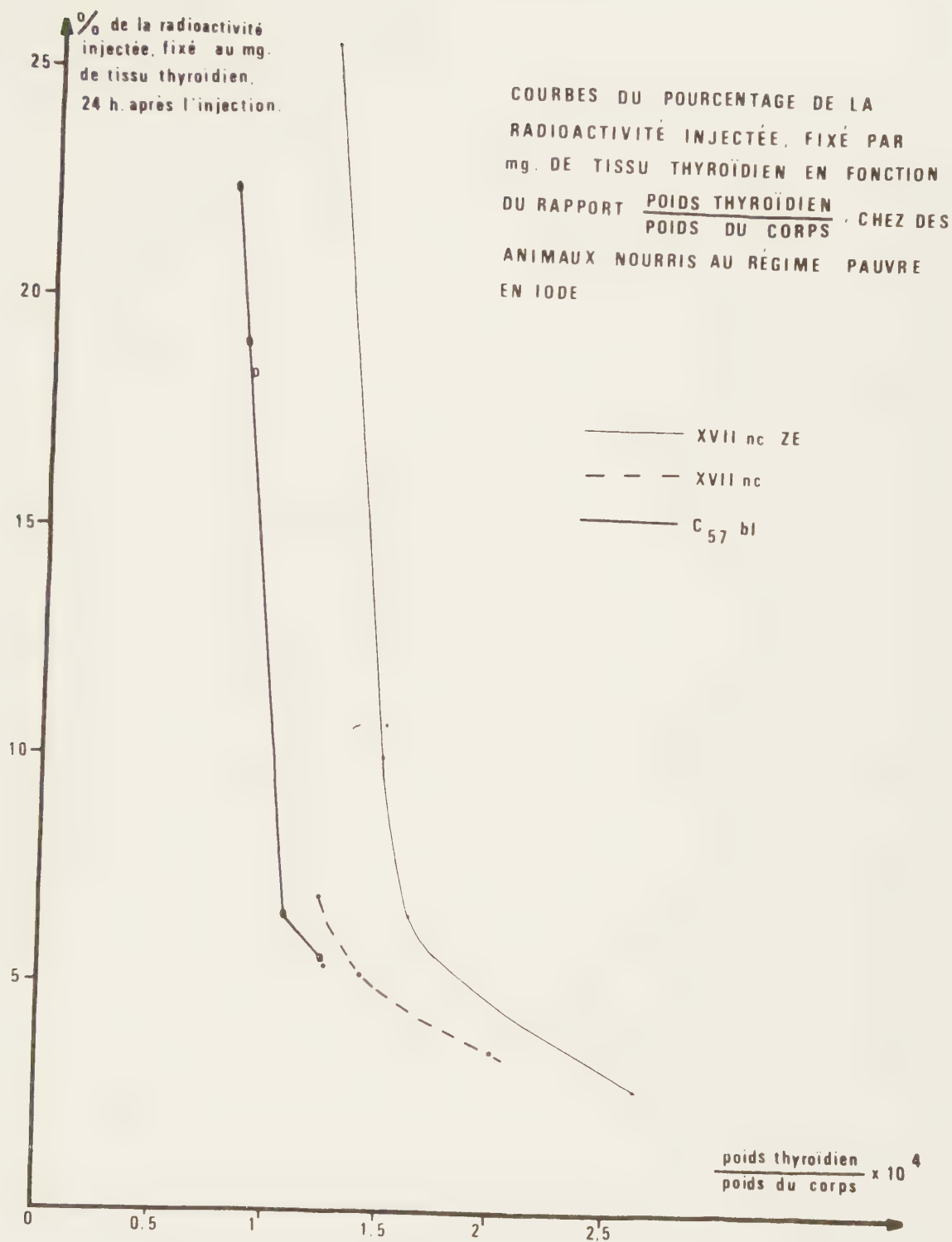


PLANCHE V

COURBES DE LA RADIOACTIVITE THYROÏDIENNE

de C 57 bl placés dans des animaleries climatisées
ou non, nourris au régime pauvre en iode : juillet 1967

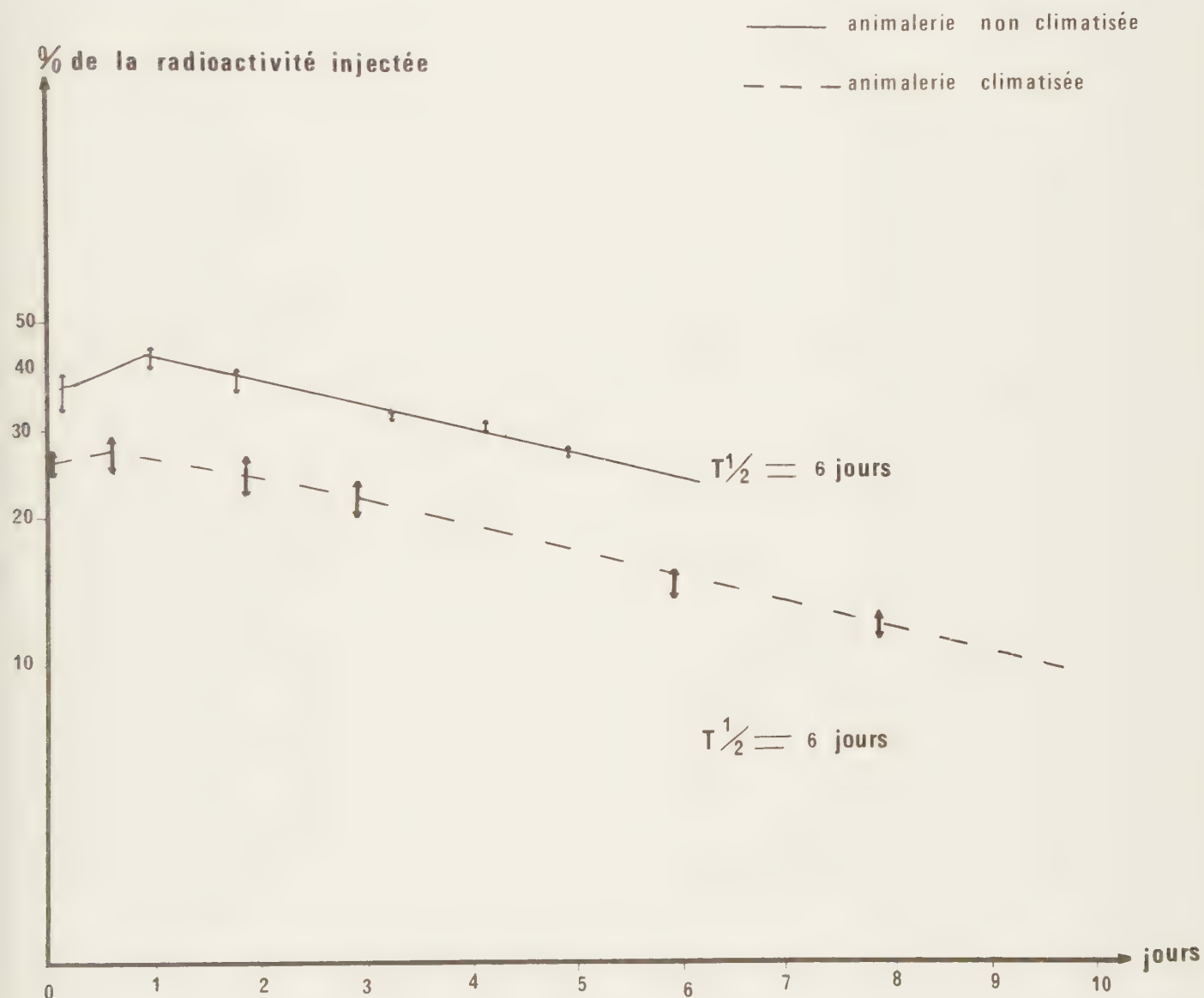


PLANCHE VI

VITESSE DE DÉCROISSANCE DE LA RADIOACTIVITÉ THYROÏDIENNE ($T_{1/2}$)
 EN FONCTION DE LA FIXATION THYROÏDIENNE variations d'une expérience à
 l'autre, chez les animaux nourris au régime pauvre en iode.



PLANCHE VII

COURBES DES RADIOACTIVITÉS AU NIVEAU DU COU ET DE L'ESTOMAC

chez des animaux nourris au régime pauvre en iode et traités pendant 24 heures au PTU
(PTU ingéré)

— niveau thyroïdien
- - - niveau stomacal

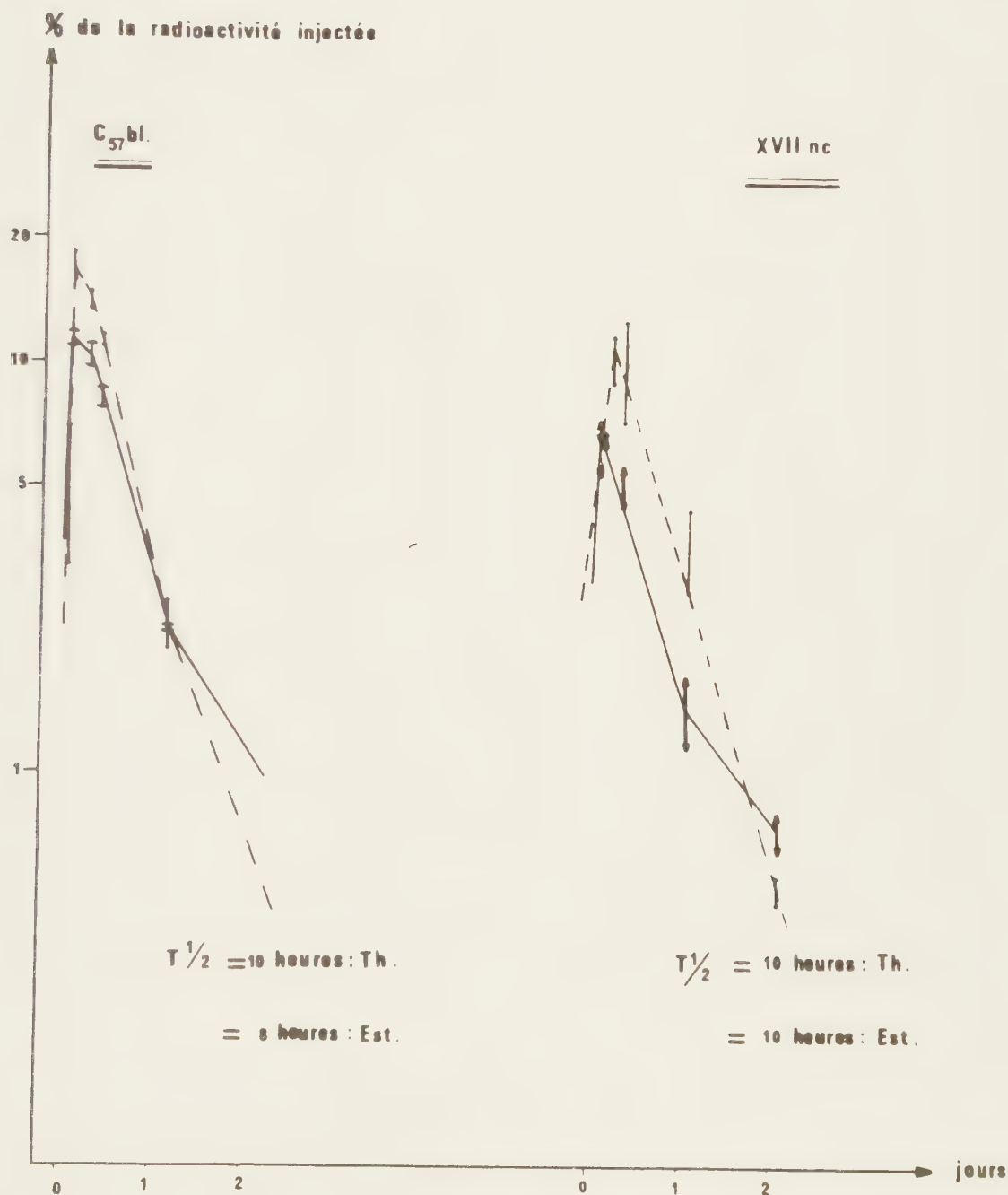
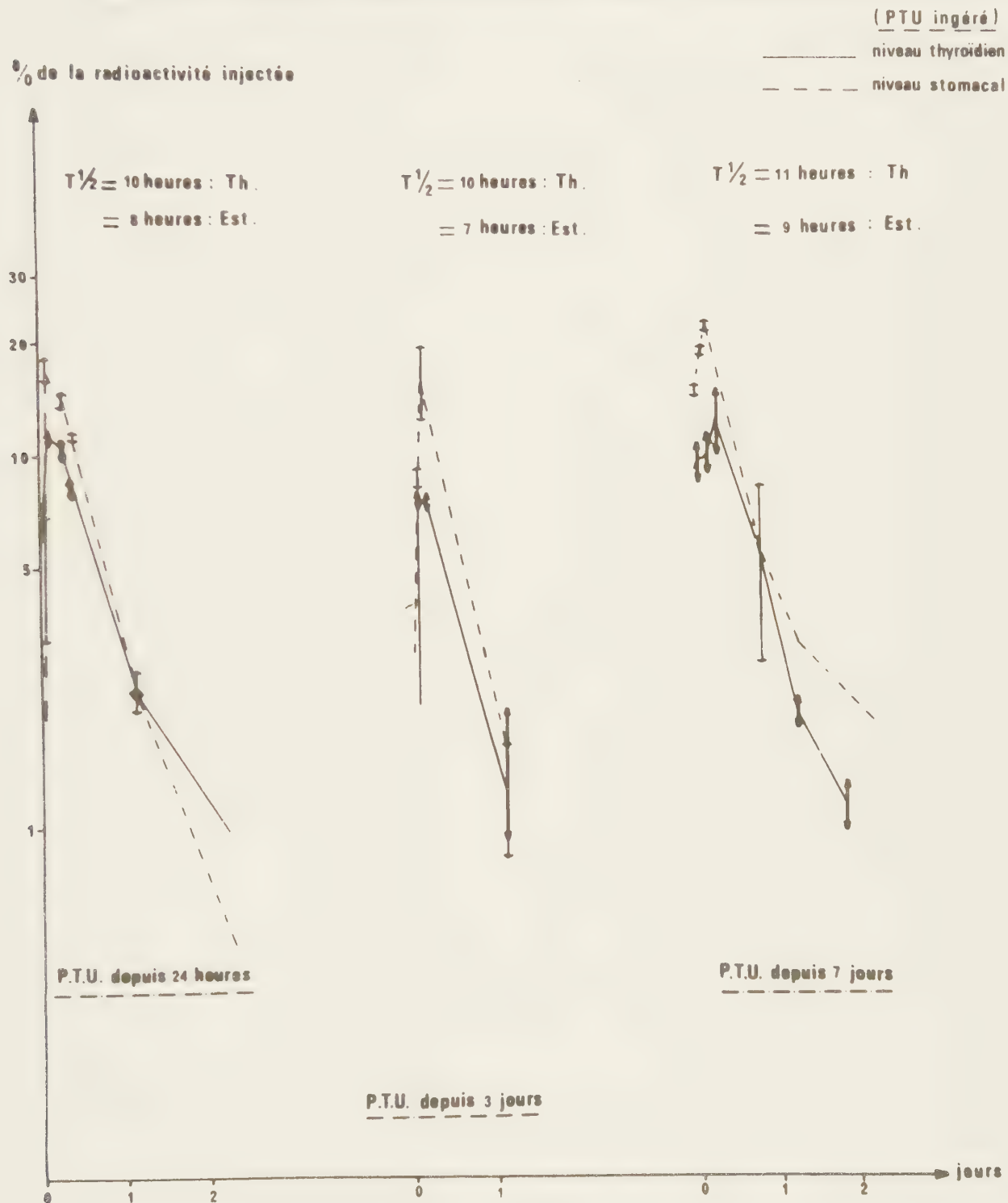


PLANCHE VIII

COURBES DES RADIOACTIVITÉS AU NIVEAU DU COU ET DE L'ESTOMAC

chez les C₅₇ bl. nourris au régime pauvre en iode et soumis à un traitement de courte durée au PTU



EVOLUTION DU POIDS THYROIDIEN EN FONCTION DE LA DUREE DU TRAITEMENT
AU PTU, chez les animaux nourris au régime pauvre en iode.

$\frac{\text{poids thyroïdien}}{\text{poids du corps}} \times 10^4$

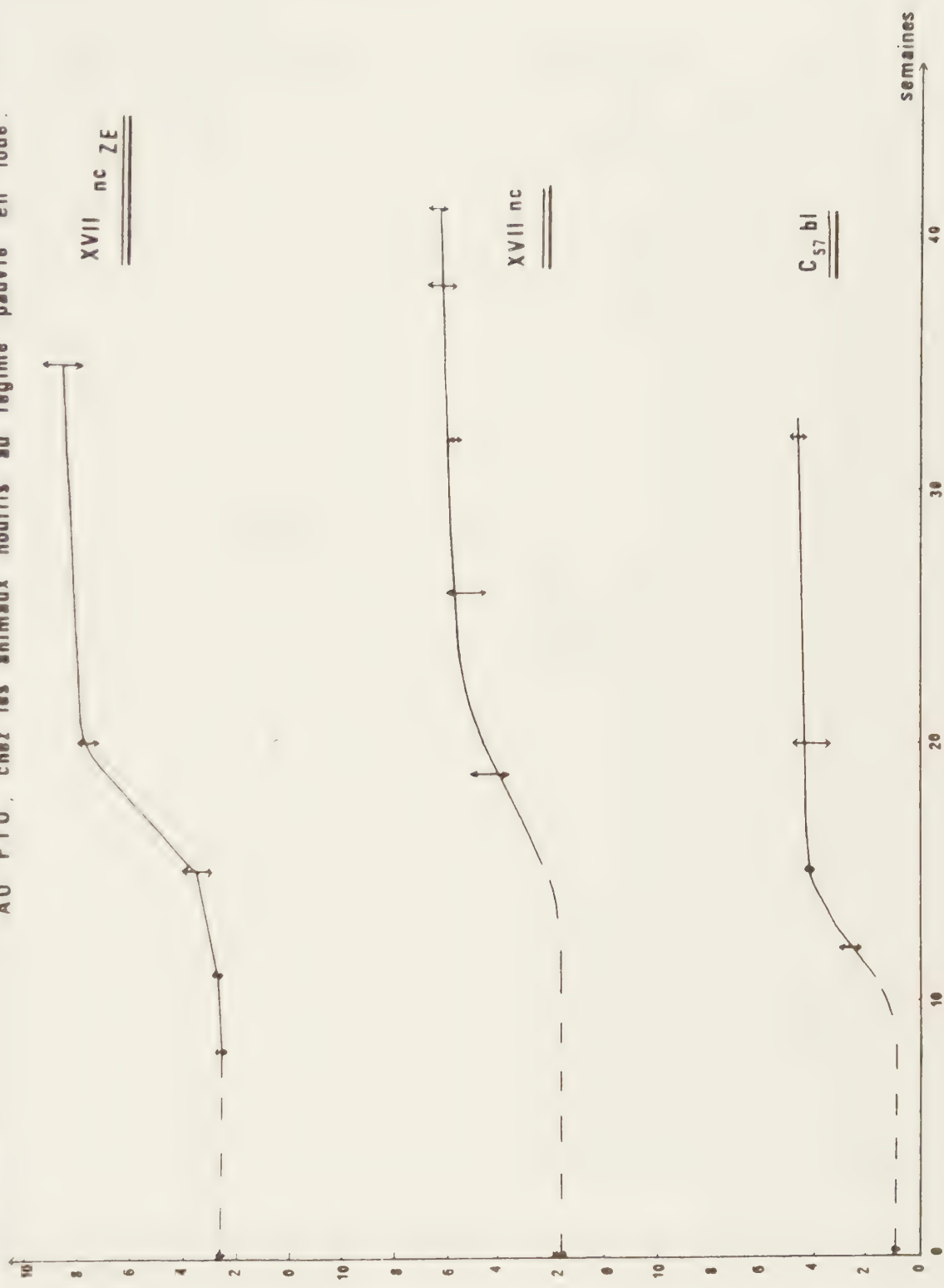


PLANCHE X

COURBES DE LA RADIOACTIVITÉ AU NIVEAU DU COU

chez les XVII ne nourris au régime pauvre en iode traités de façon chronique au PTU

% de la radioactivité injectée



Série de 10 mâles au PTU depuis 6 mois



Série de 7 mâles au PTU depuis 6 mois

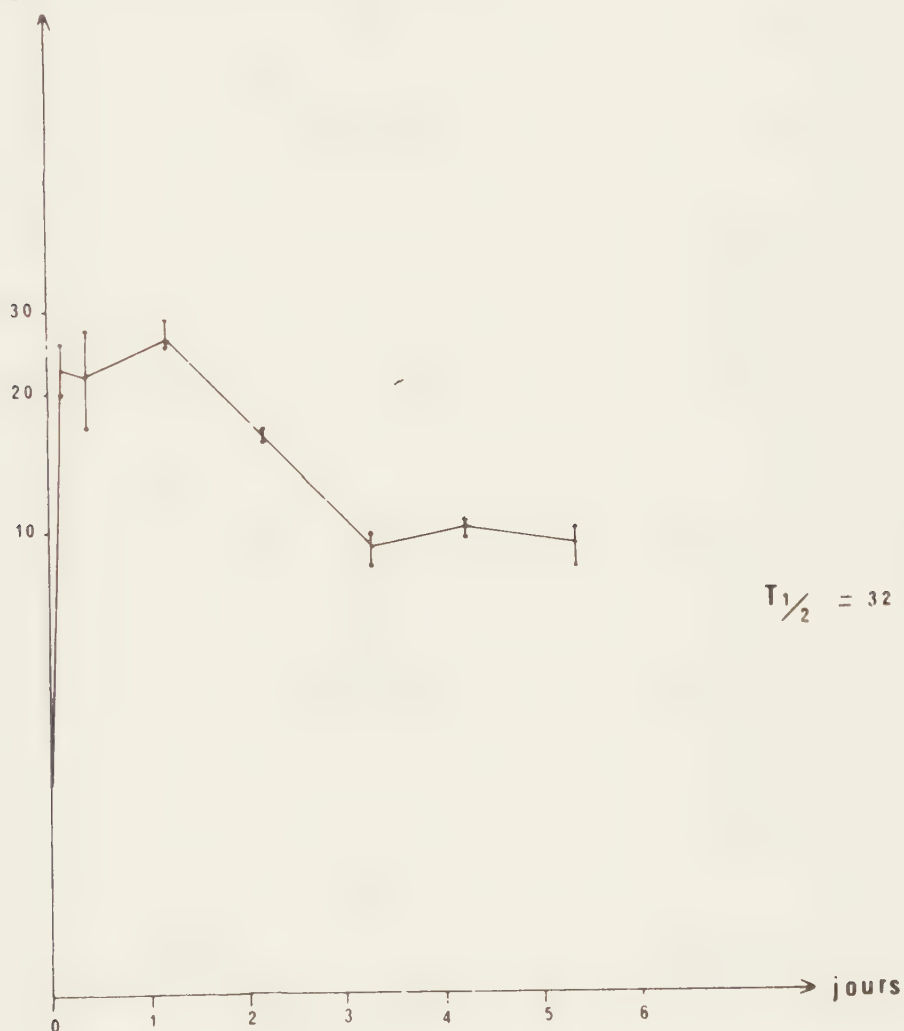
jours

PLANCHE XI

COURBE DE RADIOACTIVITÉ AU NIVEAU DU COU

chez les $C_{57}Bl$ nourris au régime pauvre en iode traités de façon chronique au PTU

% de la radioactivité injectée



$T_{1/2} = 32$ heures

PLANCHE XII

COURBES DES RADIOACTIVITÉS AU NIVEAU DU COU ET DE L'ESTOMAC
CHEZ LES XVII^{nc} NOURRIS AU RÉGIME PAUVRE EN IODE, TRAITÉS DE FAÇON CHRONIQUE AU PTU

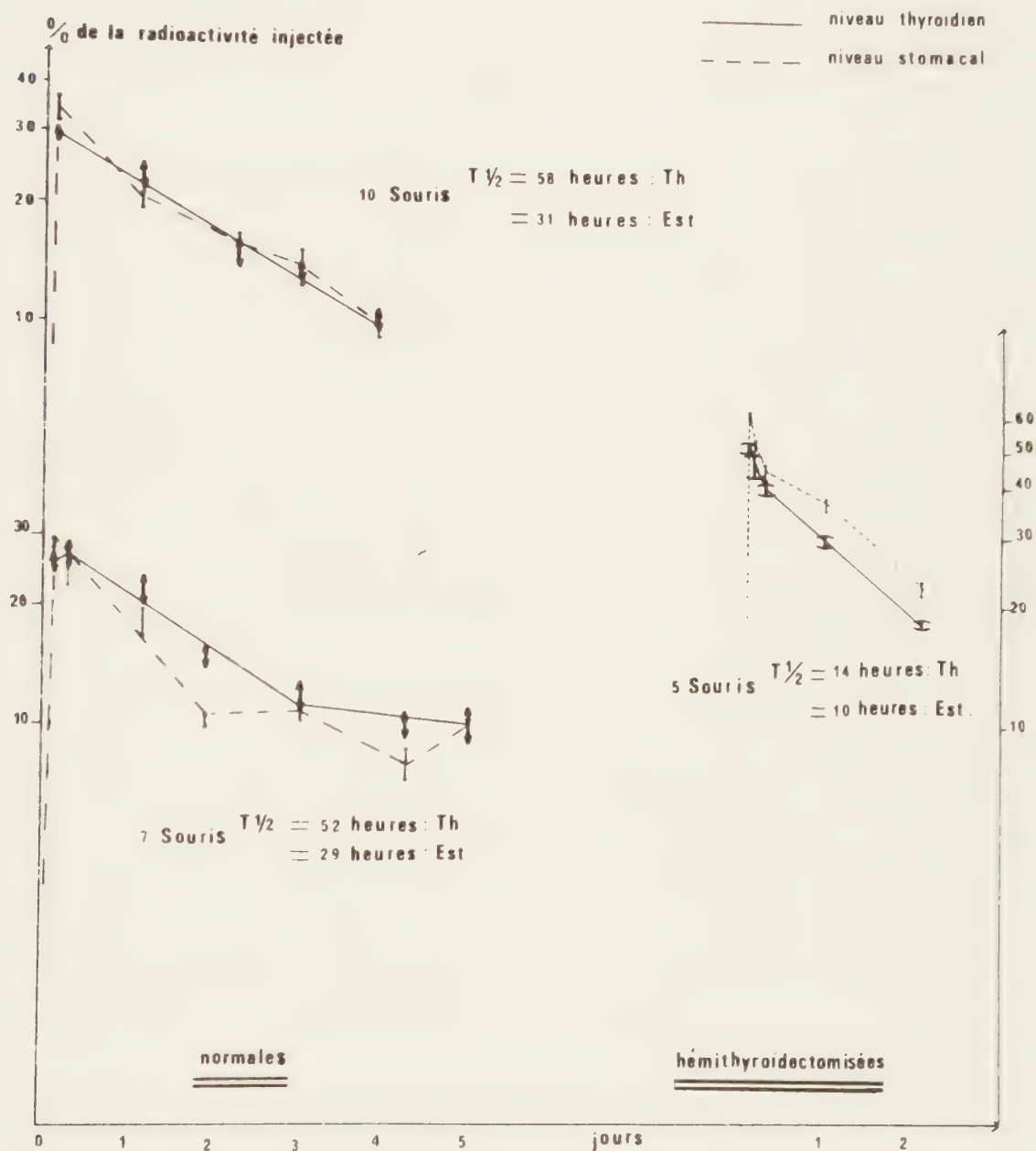


PLANCHE XIII

COURBES DES RADIOACTIVITÉS AU NIVEAU DU COU ET DE L'ESTOMAC
chez les C₅₇ bl nourris au régime pauvre en iode et traités de façon chronique au PTU.

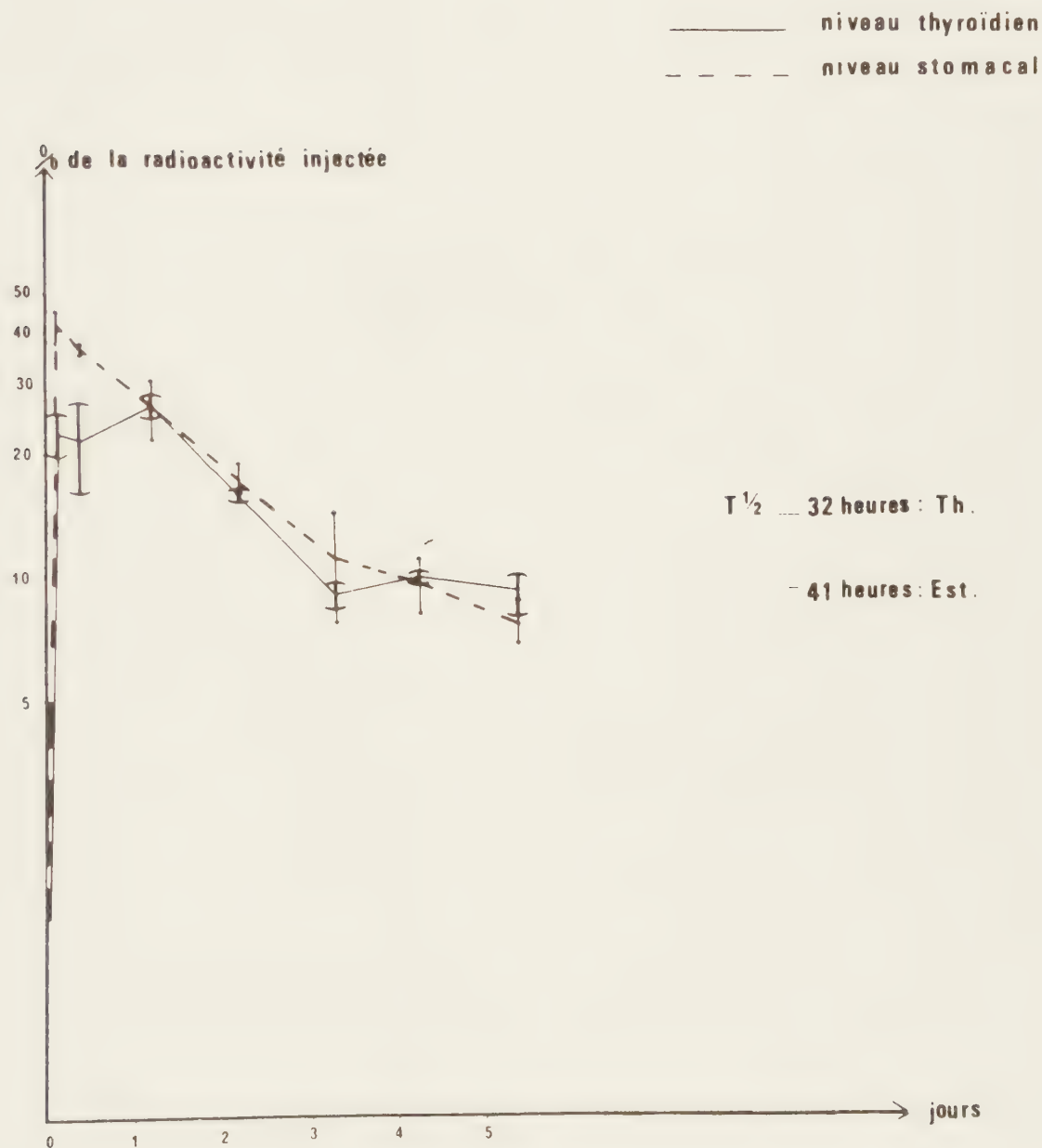
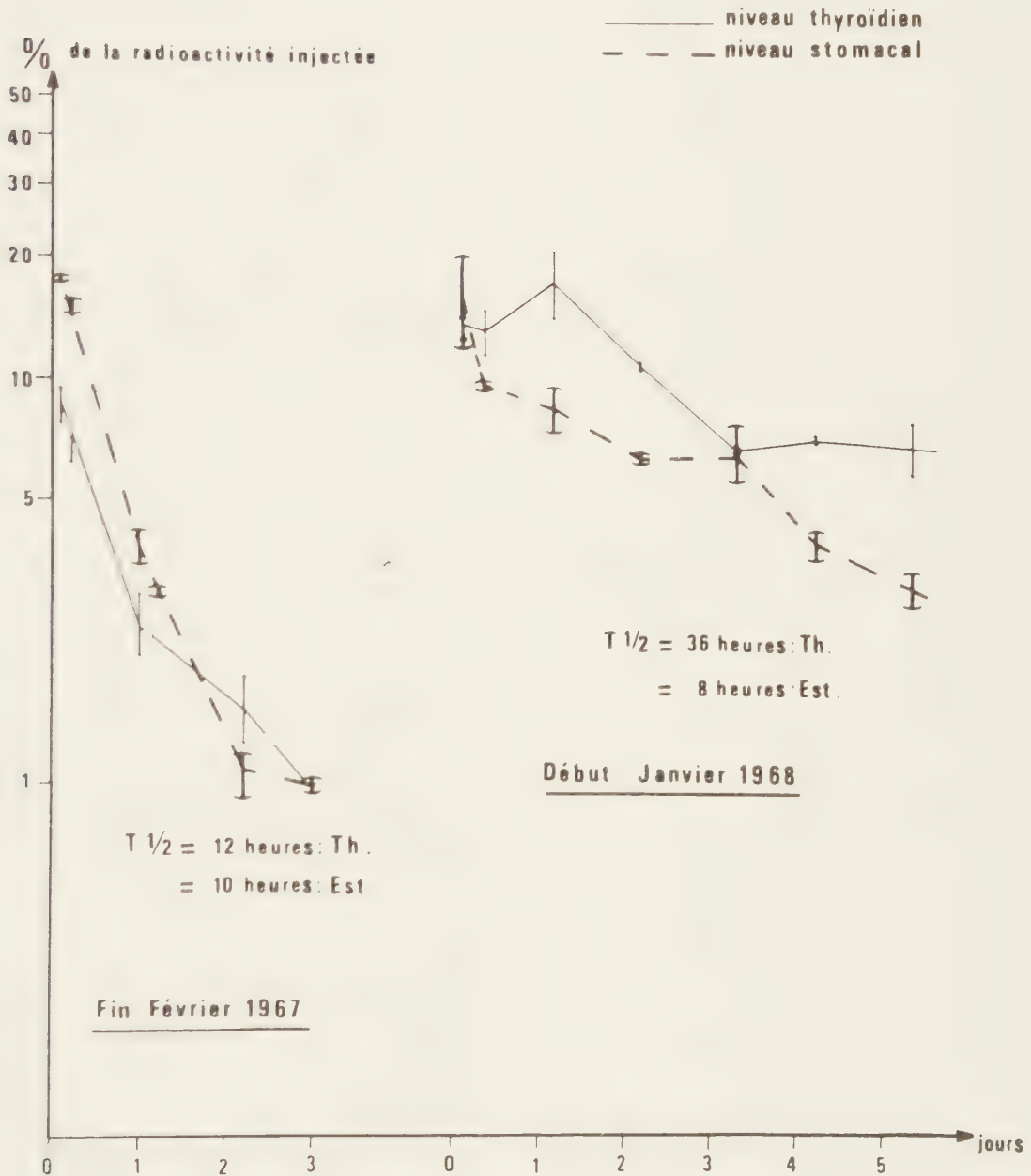


PLANCHE XIV

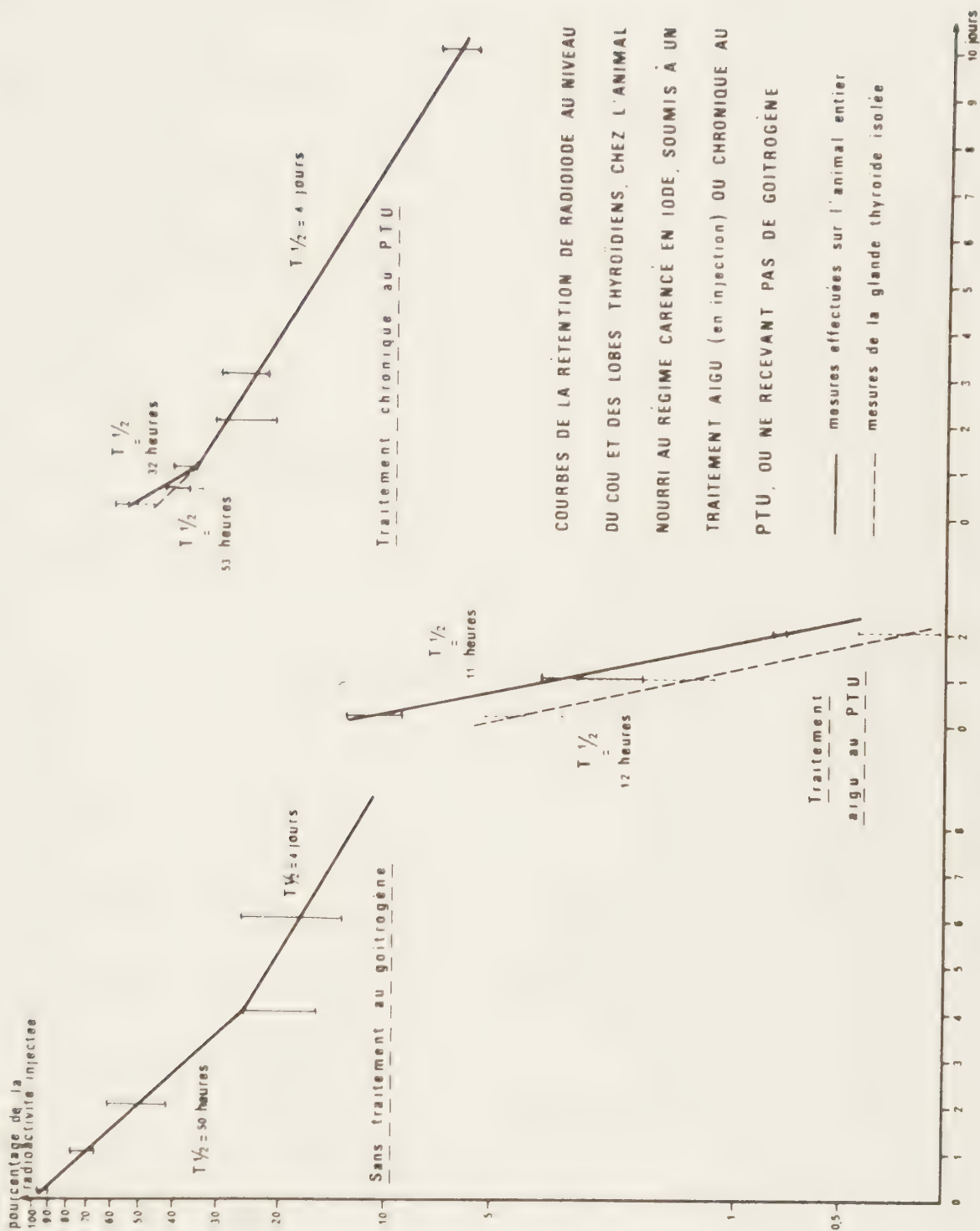
COURBES DES RADIOACTIVITÉS AU NIVEAU DU COU ET DE L'ESTOMAC

chez les C_{57} bl nourris au régime pauvre en iode, traités de façon chronique au PTU.

Mesures effectuées avec collimation.







BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALEXANDER N.M.
J. biol. Chem., 234 - 1530 - 1959
- 2 - ALEXANDER N.M. et CORCORAN B.J.
J. biol. Chem., 237 - 243 - 1962
- 3 - AMIN A., CHAI C.K. et REINEKE E.P.
Amer. J. Physiol., 191 - 34 - 1957
- 4 - ASTWOOD E.B., SULLIVAN J., BISSELL A. et TYSLOWITZ R.
Endocrinol., 32 - 210 - 1943
- 5 - ASTWOOD E.B.
Harvey Lectures - 195 - 5 - 1944
- 6 - ASTWOOD E.B. et BISSEL A.
Endocrinol., 34 - 282 - 1944
- 7 - ASTWOOD E.B.
Brookhaven Symposium in Biology a) 7 - 40 - 1955
b) 7 - 61 - 1955
- 8 - BASCHIERI L., SALABE G.B., TONNELLI S. et SALABE H.
Actualités endocrinologiques. L'expansion 5e série - p. 89 - 1964
- 9 - BECKERS C.
Ed. Arscia - S.A. Bruxelles et Librairie Maloine S.A. Paris - 1963
- 10 - BLASI F., FRAGOMELE F. et COVELLI I.
Endocrinol., 85 - 542 - 1969
- 11 - BLOCK R.J., WERNER S.C., MANDL R.H., ROW V.V. et RADICHEVICH I.
Arch. Biochem., 88 - 98 - 1960
- 12 - CAVALIERI R.R., SEARLE G.L. et ROSENBERG L.L.
Endocrinol., 86 - 10 - 1970
- 13 - COVAL L. et TAUROG A.
J. biol. Chem., 242 - 5510 - 1967
- 14 - CROMBRUGGHE de B., EDELHOCH H., BECKERS C. et VISSCHER de M.
J. biol. Chem., 242 - 5681 - 1967

- 15 CUKIER R. et TRIANTAPHYLLIDIS E.
C.R. Acad. Sci., 245 - 2174 - 1958
- 16 -- CUKIER R.
Thèse de Doctorat - Paris - 1960
- 17 -- DEMPSEY E.W. et ASTWOOD E.B.
Endocrinol., 32 - 509 - 1943
- 18 - DEMPSEY E.W.
Endocrinol., 34 - 27 - 1944
- 19 -- DOWLING J.J., INGBAR S.H. et FREINKEL N.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 21 - 1390 - 1961
- 20 -- EDELHOCH H. et LIPPOLDT R.E.
Biochim. Biophys. Acta, 79 - 64 - 1964
- 21 - EDELHOCH H.
Recent Progr. Hormone Res., 21 - 1 - 1965
- 22 - ESCOBAR DEL REY F. et MORREALE DE ESCOBAR G.
Endocrinol., 69 - 456 - 1961
- 23 FARER L.S., ROBBINS J., BLUMBERG B.S. et RALL J.E.
Endocrinol., 70 - 686 - 1962
- 24 - FINK K. et FINK R.M.
Science, 108 - 358 - 1948
- 25 -- FOLLIS R.H.
Proc. Exp. Biol. and Med., 110 - 57 - 1962
- 26 - FOLLIS R.H.
Lab. Invest., 12 - 943 - 1963
- 27 - FRANKLIN A.L., CHAIKOFF I.L. et LERNER S.R.
J. biol. Chem., 153 - 151 - 1944
- 28 - FRANKLIN A.L., LERNER S.R. et CHAIKOFF I.L.
Endocrinol., 34 - 265 - 1944
- 29 FRASER T.R., HANNO G.W. et PITNEY W.R.
Brit. J. Pharm., 10 - 1 - 1955

- 30 – GOODMAN H. et ROBBINS J.
Fed. Proc., 22 - 497 - 1963
- 31 – GOODMAN H.C., EXUM E.D. et ROBBINS J.
J. Immunol., 92 - 843 - 1964
- 32 – GREER M.A.
Endocrinol., 45 - 178 - 1949
- 33 – GROSS J., LEBLOND C.P., FRANKLIN A.E. et QUASTEL J.H.
Science., 111 - 605 - 1950
- 34 – GROSS J. et PITT-RIVERS R.
Lancet., 593 - 1952
- 35 – GROSS J. et PITT-RIVERS R.
Biochem. J., 53 - 652 - 1953
- 36 – GROOT de L., POSTEL S., LITWAK J. et STANBURY J.B.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 18 - 158 - 1958
- 37 – GROOT de L.J. et STANBURY J.B.
Amer. J. Med., 27 - 586 - 1959
- 38 – GROOT de L.J. et CARVALHO E.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 20 - 21 - 1960
- 39 – GROOT de L.J. et DAVIS A.M.
Endocrinol. a) 69 - 683 - 1961
b) 69 - 695 - 1961
c) 70 - 492 - 1962
- 40 – GROOT de L.J., HALL R., DERMOTT W.V. et DAVIS A.M.
New Engl. J. Med., 267 - 267 - 1962
- 41 – HALMI N.S.
Endocrinol., 54 - 216 - 1954
- 42 – HALMI N.S. et PITT-RIVERS R.
Endocrinol., 70 - 660 - 1962
- 43 – HALMI N.S., SCRANTON J.R., GRANNER D.K., TURNER J.W. et CURTIS S.J.
Endocrinol., a) 71 - 816 - 1962
b) 72 - 501 - 503 - 1963
- 44 – HANEY J.F.B. et LISSITZKY S.
Biochim. Biophys. Acta, 63 - 557 - 1962

- 45 HANEY J.F.B. et LISSITZKY S.
Gen. Comp. Endocrinol., 3 - 139 - 1963
- 46 HARINGTON C.R.
Biochem. J., 20 - 300 - 1926
- 47 HARINGTON C.R.
J. Chem. Soc., London 193 - 1944
- 48 - HÖFER R., LAURINGER P., PAUMGARTNER G., VORMITTAG E., et
VORMITTAG W.
6e Internat. Thy. Conf. - Vienne - Juin 1970
- 49 - HONOUR A.J., MYANT N.B. et ROWLANDS E.N.
Clin. Sci., 11 - 447 - 1952
- 50 - IINO S., YAMADA T. et GREER M.A.
Endocrinol., 68 - 582 - 1961
- 51 - INGBAR S.H. et FREINKEL N.
J. Clin. Invest., 37 - 1603 - 1958
- 52 - INOUE K. et TAUROG A.
Endocrinol., 83 - 816 - 1968
- 53 - INOUE K. et TAUROG A.
Endocrinol., 83 - 833 - 1968
- 54 - JOHNSON T.B. et TEWKESBURY L.B.
Proc. Nat. Acad. Sc., 28 - 73 - 1942
- 55 JONCKHEER M.H.
Ann. Endocrinol., 24 - 756 - 1963
- 56 KESTON A.S.
J.Biol.Chem., 153 - 335 - 1945
- 57 KLEBANOFF S.J., YIP C. et KESSLER D.
Biochim. Biophys. Acta., 58 - 563 - 1962
- 58 - KOHLER H., STUDER H., JUNG A. et BÜRGI H.
6e Internat. Thy. Conf. - Vienne - Juin 1970

- 59 LACHIVER F. et LELOUP J.
C.R. Acad. Sci., 241 - 573 - 1955
- 60 LELOUP J. et LACHIVER F.
C.R. Acad. Sci., 241 - 509 - 1955
- 61 LEMARCHAND-BERAUD T., VALENTA L. et VANNOTTI A.
Thyroid Cancer., 12 - 205 - 1968
- 62 LISSITZKY S.
Exp. ann. Biochim. Med., 25 - 1 - 1964
- 63 - LISSITZKY S., CODACCIONI J.L., CARTOUZOU J. et MANTE S.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 24 - 305 - 1964
- 64 - LISSITZKY S., SIMON C. et BENABDELJLIL C.
Biochim. Biophys. Acta., 86 - 637 - 1964
- 65 - LISSITZKY S., CODACCIONI J.L., BISMUTH J. et DEPIEDS R.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 27 - 185 - 1967
- 66 - MAC GINTY D.A. et SHARP E.A.
J. Clin. Endocrinol. Met., 6 - 473 - 1946
- 67 MAC KENZIE C.G. et MAC KENZIE J.B.
Endocrinol., 32 - 185 - 1943
- 68 MALOOF F. et SOODAK M.
Endocrinol., 68 - 831 - 1961
- 69 MAYBERRY W.E. et ASTWOOD E.B.
J. Biol. Chem., 235 - 2977 - 1960
- 70 MENDOZA L.A., HAMBURGH M., et FULD H.
Anat. Rec., 158 - 275 - 1967
- 71 MICHEL R., RALL J.E., ROCHE J. et TUBIANA M.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 24 - 352 - 1964
- 72 MICHEL R., DUMAS P. et AUTISSIER N.
C.R. Soc. Biol., 163 - 1283 - 1969
- 73 MUTZENBECHER von P.
Z. Physiol. Chem., 261 - 253 - 1939

- 74 NADLER N.J., LEBLOND C.P. et BOGOROCH R.
Endocrinol., 54 - 154 - 1954
- 75 NADLER N.J. et LEBLOND C.P.
Brookhaven Symposium in Biology - 7 40 - 1955
- 76 NADLER J. et LEBLOND C.P.
Endocrinol., 62 - 768 - 1958
- 77 NAGATAKI S., SHIZUME K. et OKINAKA S.
Endocrinol., 69 - 199 - 1961
- 78 NAGATAKI S. et INGBAR S.H.
Endocrinol., 72 - 480 - 1963
- 79 NISHINAGA A., CAHNMANN H.J., KON H. et MATSUURA T.
Biochemistry., 7 - 388 - 1968
- 80 OKKELS H.
C.R. Soc. Biol., 116 - 251 - 1934
- 81 PITNEY W.R. et FRASER T.R.
J. Endocrin., 9 - 224 - 1953
- 82 PITT-RIVERS R.
Biochem. Biophys. Acta., 2 - 311 - 1948
- 83 PITT-RIVERS R.
Physiol. Rev., 30 - 194 - 1950
- 84 POLONOWSKI M.
Biochimie medicale III - p. 690 - 8e ed. - Masson et Cie - Paris - 1968
- 85 PRETELL E.A., GROOT de L.J. et VICKERY A.L.
Endocrinol., 82 - 1103 - 1968
- 86 RALL J.E., ROBBINS J. et EDELHOCH H.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 86 - 373 - 1960
- 87 RALL J.E., ROBBINS J. et LEWALLEN C.G.
p. 159 in The Hormones (G. Pincus ed.) vol. V, Acad. press. - New-York - 1964
- 88 RANDALL R.V. et ALBERT A.
Endocrinol., 48 - 327 - 1951

- 89 RAWSON R.W.
Annals of the N.Y. Acad. Sci., 50 - 492 - 1950
- 90 REFORZO-MEMBRIVES J.
Endocrinol., 32 - 263 - 1943
- 91 RICHARDS J.B. et INGBAR S.H.
Endocrinol., 65 - 198 - 1959
- 92 ROBERTIS de E. et GONCALVEZ M.
Endocrinol., 36 - 245 - 1945
- 93 - ROBERTIS de E. et GRASSO R.
Endocrinol., 38 - 137 - 1946
- 94 - ROBBINS J., WOLFF J. et RALL J.E.
Endocrinol., 64 - 12 - 1959
- 95 - ROBBINS J., WOLFF J. et RALL J.E.
Endocrinol., 64 - 37 - 1959
- 96 ROBBINS J. et RALL J.E.
Physiol. Rev., 40 - 415 - 1960
- 97 - ROBBINS J., SALVATORE G., VECCHIO G. et UI N.
Biochim. Biophys. Acta., 127 - 101 - 1966
- 98 ROBBINS J., VAN ZÝL A. et VAN DER WALT K.
Endocrinol., 78 - 1213 - 1966
- 99 ROCHE J., MICHEL R., MICHEL O., DELTOUR G.H. et LISSITZKY S.
C.R. Soc. Biol., 144 - 917 - 1950
- 100 ROCHE J., JUTISZ M., LISSITZKY S. et MICHEL R.
C.R. Soc. Biol., 144 - 1321 - 1950
- 101 - ROCHE J., LISSITZKY S. et MICHEL R.
C.R. Acad. Sci., 234 - 1228 - 1952
- 102 ROCHE J., MICHEL R., MICHEL O. et LISSITZKY S.
Biochim. Biophys. Acta., 9 - 161 - 1952
- 103 ROCHE J., MICHEL O., MICHEL R., GORBMANN A. et LISSITZKY S.
Biochim. Biophys. Acta., 12 - 570 - 1953

- 104 -- ROCHE J., MICHEL R., WOLF W. et ETLING N.
C.R. Soc. Biol., 148 - 1738 - 1954
- 105 -- ROCHE J., MICHEL R. et WOLF W.
C.R. Acad. Sci., 240 - 251 - 1955
- 106 -- ROCHE J., MICHEL R., WOLF W. et NUNEZ J.
C.R. Acad. Sci., 240 - 921 - 1955
- 107 -- ROCHE J., MICHEL R. et TUBIANA M.
Rev. franç. et clin. et biol., 4 - 1051 - 1959
- 108 -- ROSENBERG I.
J. Clin. Endocrin., 10 - 1063 - 1951
- 109 -- ROSENBERG I.N., ATHANS J.C., AHN C.S. et BEHAR A.
Endocrinol., 69 - 438 - 1961
- 110 -- ROSENBERG L.L., LAROCHE G. et EHLERT J.M.
Endocrinol., 79 - 927 - 1966
- 111 -- SALVATORE G., VECCHIO G., CAHNMANN H.J. SALVATORE M. et ROBBINS J.
J. biol. Chem., 240 - 2935 - 1965
- 112 -- SCHNEIDER P.B.
Endocrinol., 74 - 973 - 1964
- 113 -- SHIBA T. et CAHNMANN H.J.
J. Org. Chem., 27 - 1773 - 1962
- 114 -- SHULMAN S., ROSE W.R. et WITEBSKY E.
Fed. Proc., 16 - 433 - 1957
- 115 -- SILVERSTEIN E., SOKOLOFF L., MICKELSEN O. et JAY G.E.
Am. J. of Physiology., 199 - 203 - 1960
- 116 -- SLINGERLAND D.W., GRAHAM D.E., JOSEPHS R.K., MULVEY P.F. TRAKOS A.P.
et YAMAZAKI
Endocrinol., 65 - 178 - 1959
- 117 -- SNEDECOR G.W. et COCHRAN W.G.
Statistical Methods - 6e ed. - Iowa State College - Press Ames Iowa - 1967
- 118 -- STANBURY J.B., BROWNELL G.L., RIGGS D.S., PERINETTI H., DEL CASTILLO E.
et ITOIZ J.
J. Clin. Endocrin., 12 - 191 - 1952

- 119 STANBURY J.B., OHELLA K. et PITT-RIVERS R.
J. Clin. Endocrin., 15 - 54 - 1955
- 120 STANBURY J.B.
Proc. Roy. Soc. Med., 53 - 904 - 1960
- 121 STANBURY J.B. et JANSSEN M.A.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 22 - 978 - 1962
- 122 STANBURY J.B.
Recent. Progr. Hormone Res., 19 - 547 - 1963
- 123 STANBURY J.B. et JANSSEN M.A.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 23 - 1056 - 1963
- 124 STANLEY P.G.
Biochemical J., 63 - 581 - 1956
- 125 STANLEY P.G.
Acta Endocrinol. (Kbh) 45 - 161 - 1964
- 126 TAUROG A. et CHAIKOFF I.L.
J. Biol. Chem., 169 - 49 - 1947
- 127 TAUROG A., CHAIKOFF I.L. et FELLER D.D.
J. Biol. Chem., 171 - 189 - 1947
- 128 TAUROG A., TONG W. et CHAIKOFF I.L.
J. Biol. Chem., 184 - 83 - 1950
- 129 TAUROG A. et HOWELLS E.M.
J. Biol. Chem., 241 - 1329 - 1966
- 130 TOI K., SALVATORE G. et CAHNMANN H.J.
Biochim. Biophys. Acta., 97 - 523 - 1965
- 131 TOMICH E.G. et WOOLLETT E.A.
Lancet., 726 - 1953
- 132 TONG W., TAUROG A. et CHAIKOFF I.L.
J. Biol. Chem., 207 - 59 - 1954
- 133 TRIANTAPHYLLIDIS E.
Communication personnelle.

- 134 TRIANTAPHYLLIDIS E.
Sem. Hop. Biol. et Pathol., 4 - 1145 - 1957
- 135 - TRIANTAPHYLLIDIS E., TUBIANA M., AMBROSINO G. et MUZARD J.
J. Physiol., 49 - 404 - 1957
- 136 - TRIANTAPHYLLIDIS E.
Arch. Sc. Physiol., 12 - 191 - 1958
- 137 - TRIANTAPHYLLIDIS E.
Arch. Sc. Physiol., 12 - 245 - 1958
- 138 - TRIANTAPHYLLIDIS E. et CUKIER R.
Ann. Endocrinol., 20 - 564 - 1959
- 139 TRIANTAPHYLLIDIS H.
3e Congrès Internat. Endocr. - Mexico - Juillet 1968
- 140 - TRIANTAPHYLLIDIS H. et VIGNAL A.
C.R. Acad. Sci., 266 - 2469 - 1968
- 141 - TRIANTAPHYLLIDIS H. et VIGNAL A.
2e Congrès de l'European Thyroid Association - Marseille - Sept. 1968
- 142 - TRIANTAPHYLLIDIS E., THOMPSON B.D., BARNABY C.F. et JASANI B.
J. Endocrin., 44 - 467 - 1969
- 143 - TRIANTAPHYLLIDIS E.
6e Internat. Tnyr. Conf. - Vienne - Juin 1970
- 144 - TUBIANA M., VIGNALOU J., NATAF B., THOMAS C., PARMENTIER C.,
BARRE Cl. et MONNIER J.B.
Ann. Endocrinol., 29 - 313 - 1968
- 145 - VANDERLAAN W.P. et BISSELL A.
Endocrinol., 39 - 157 - 1946
- 146 - VANDERLAAN J.E. et VANDERLAAN W.P.
Endocrinol., 40 - 403 - 1947
- 147 - VANDERLAAN W.P. et GREER M.A.
Endocrinol., 47 - 36 - 1950
- 148 - VAN MIDDLESWORTH L.
Current Topics in Thyroid Research - p. 229 - 1965

- 149 – VAN MIDDLESWORTH L. et TRIANTAPHYLLIDIS E.
C.R. Am. Soc. Thy. Ass. - Sept. 1967 - Ann. Arbor
- 150 – VAN MIDDLESWORTH L. et TRIANTAPHYLLIDIS E.
Thyroid Neoplasia - Acad. Press - London - New-York - p. 415 - 1968
- 151 – VECCHIO G., EDELHOCH H., ROBBINS J. et WEATHERS B.
Biochemistry (Wash), 5 - 2617 - 1966
- 152 – WERNER S.C. et BLOCK R.J.
Nature, 183 - 406 - 1959
- 153 – WESTERFELD W.W. et LOWE C.
J. biol. Chem., 145 - 463 - 1942
- 154 – WITEBSKY E., ROSE N.S. et SHULMAN S.
Cancer Res., 16 - 831 - 1956
- 155 – WOLFF J. et HALMI N.S.
J. biol. Chem., 238 - 847 - 1963
- 156 – WOLLMAN S.H. et SCOW R.O.
Endocrinol., 53 - 332 - 1953
- 157 – WOLLMAN S.H., SCOW R.O., WAGNER B. et MORRIS H.P.
J. Nat. Cancer Inst., 13 - 785 - 1953
- 158 – WOLLMAN S.H., SCOW R.O. et MORRIS H.P.
J. Natl. Cancer Inst., 14 - 593 - 1953
- 159 – WOLLMAN S.H. et SCOW R.O.
Endocrinol., 55 - 828 - 1954
- 160 – WOLLMAN S.H. et SCOW R.O.
Endocrinol., 56 - 445 - 1955
- 161 – WOLLMAN S.H. et SCOW R.O.
Endocrinol., 56 - 448 - 1955
- 162 – WOLLMAN S.H. et REED F.E.
Amer. J. Physiol., 196 113 - 1959
- 163 – WOOD J.L. et WILLIAMS E.F.
J. biol. Chem., 177 - 59 - 1949

- 164 - WYNGAARDEN J.B., WRIGHT B.M. et WAYS P.
Endocrinol., 50 - 537 - 1952
- 165 - WYNGAARDEN J.B., STANBURY J.B. et RAPP B.
Endocrinol., 52 - 568 - 1953

TABLE DES FIGURES

Figure 1 — Evolution du pourcentage de thyronines en fonction du temps, chez l'animal soumis au régime pauvre en iode	20
Figure 2 — Courbes de la rétention de radioiode au niveau du cou et des lobes thyroïdiens, chez l'animal nourri au régime pauvre en iode et traité de façon chronique au PTU.	32
Figure 3 — Pourcentage de la radioactivité injectée, par millilitre de sérum, chez l'animal nourri au régime pauvre en iode, traité de façon chronique au PTU ou non soumis au goitrogène	36
Figure 4 — Radioactivité des méthanosolubles sériques, en pourcentage de la radioactivité injectée, chez l'animal nourri au régime pauvre en iode, traité de façon chronique au PTU ou non soumis au goitrogène	42
Figure 5 — Radioactivités minérales thyroïdienne, plasmatique et des tissus du cou, chez l'animal nourri au régime pauvre en iode, traité de façon chronique au PTU ou non soumis au goitrogène	43
Figure 6 — Pourcentage des différentes fractions iodées dans la glande thyroïde de l'animal nourri au régime pauvre en iode et traité de façon chronique au PTU	46
Figure 7 — Décomposition en deux droites de la courbe de décroissance de radioactivité thyroïdienne, chez la souris nourrie au régime carencé en iode.	62
Figure 8 — Courbe de la moyenne des différences de radioactivité entre les mesures effectuées au niveau du cou, sur l'animal entier, et celles de la glande thyroïde isolée, chez l'animal nourri au régime carencé en iode et soumis à un traitement aigu au PTU	64
Figure 9 — Décomposition en deux droites des courbes de décroissance de radioactivité effectuées soit au niveau du cou sur l'animal entier in vivo, soit sur la thyroïde isolée in vitro, chez la souris nourrie au régime carencé en iode et soumise à un traitement chronique au PTU	66

Figure 10 — Pourcentage de la radioactivité injectée, par millilitre de sérum, chez l'animal nourri au régime carencé en iode, traité ou non au PTU	72
Figure 11 — Evolution du pourcentage de thyronines et des rapports MIT/DIT et T_3/T_4 en fonction du temps, chez les animaux témoins sans PTU, nourris au régime carencé en iode	81
Figure 12 — Quantité de thyronines dans l'extrait thyroïdien, en pourcentage de la radioactivité injectée, chez l'animal nourri au régime carencé en iode, traité ou non au PTU	82
Figure 13 — Evolution du rapport $\frac{T_3/T_4}{MIT/DIT}$ chez l'animal nourri au régime de carence iodée, traité de façon chronique au PTU ou non soumis au goitrogène	83
Figure 14 — Chromatographies de l'extrait thyroïdien hydrolysé, effectuées en solvants butanol acide acétique — BAA — et butanol éthanol ammoniaque — BEA —, chez l'animal XVII nc soumis au régime de carence iodée et traité de façon chronique au PTU	85
Figure 15 — Chromatographies en double dimension de l'extrait thyroïdien hydrolysé, chez l'animal XVII nc nourri au régime carencé en iode et traité de façon chronique au PTU	85
Figure 16 — Evolution du pourcentage de thyronines et des rapports MIT/DIT et T_3/T_4 en fonction du temps, chez les animaux nourris au régime carencé en iode et traités de façon chronique au PTU	86
Figure 17 — Radioactivité des méthanosolubles sériques, en pourcentage de la radioactivité injectée, chez l'animal nourri au régime carencé en iode, traité ou non de façon chronique au PTU	89
Figure 18 — Radioactivité de la fraction iode minéral du millilitre de sérum, en pourcentage de la radioactivité injectée, chez l'animal nourri au régime carencé en iode et traité de façon aigue (en injections) ou chronique au PTU	91

Figure 19 — Radioactivité des fractions "iode minéral" et "méthanosolubles" du millilitre de sérum, en pourcentage de la radioactivité injectée, chez l'animal nourri au régime carencé en iode et traité de façon chronique au PTU	92
Figure 20 — Evaluation de l'organification thyroïdienne, en μg d'iode - unités arbitraires -, chez l'animal nourri aux régimes riche, pauvre ou carencé en iode, traité de façon aiguë ou chronique au PTU ou non soumis au goitrogène	95
Figure 21 — Electrophorèses de l'extrait thyroïdien, chez l'animal XVII nc nourri au régime pauvre en iode et traité de façon chronique au PTU, ayant reçu une injection d'albumine de Lapin avant l'administration de radioiode, et sacrifié 4 heures après l'injection de l'isotope	112
Figure 22 — Electrophorèses de l'extrait thyroïdien et du sérum, chez l'animal XVII nc nourri au régime pauvre en iode et traité de façon chronique au PTU, ayant reçu une injection d'albumine de Lapin avant l'administration de radioiode et sacrifié 5 heures après l'injection de l'isotope	112
Figure 23 — Electrophorèses de l'extrait thyroïdien et du sérum, chez l'animal XVII nc nourri au régime pauvre en iode et traité de façon chronique au PTU, ayant reçu une injection d'albumine de Lapin avant l'administration de radioiode et sacrifié 3 heures après l'injection de l'isotope	116
Figure 24 — Electrophorèses de l'extrait thyroïdien, chez l'animal XVII nc nourri au régime de carence iodée et sacrifié 4 jours après l'injection du traceur radioactif	116

UNIVERSITÉ de PARIS VI
II, Quai Saint Bernard - Paris 5

SERVICE DE LA SCOLARITÉ
Bureau des Enseignements du 3^e Cycle

tél. 336 25 25 et 325 12 21

PERMIS D'IMPRIMER

DOCTORAT : D'ÉTAT

THÈSE DE :

NOM : Mlle VIGNAL

Prénoms : ANNE

né le 12 JUILLET 1933 à PARIS 6^{ème} Dép^t : SEINE

1^{ère} THÈSE : "METABOLISME DE L'IODE CHEZ LA SOURIS PORTEUSE DE GOITRE
EXPERIMENTAL."

2^e THÈSE (Propositions faites par l'Université) :



Vu et Approuvé

PARIS, le 28 Septembre 1971

Le Président

de l'Université de PARIS VI

